



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Explorando as Diferenças Eletrônicas e Estruturais entre  
Cubanofanos e Ciclofanos**

**ANA MARIA POSSAMAI**

Florianópolis  
Julho/2018

Ana Maria Possamai

## **Explorando as Diferenças Eletrônicas e Estruturais entre Cubanofanos e Ciclofanos**

Relatório apresentado ao Departamento de Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito  
parcial da disciplina de Estágio II (QMC 5512)

---

Giovanni Finoto Caramori  
*Orientador*

Florianópolis  
Julho/2018

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família que me deu o suporte necessário para que eu pudesse estar aqui hoje; tanto financeiramente, quanto psicologicamente, quanto intelectualmente.

Agradeço também ao meu melhor amigo e colega, por ter me aberto os olhos pra várias coisas e várias áreas além da minha, além da companhia ao longo desses anos de UFSC e os anteriores a eles também.

Sou grata à UFSC, por ter fornecido a estrutura e a plataforma para que eu pudesse me graduar em uma das universidades mais bem conceituadas do país.

Ao meu orientador também agradeço; por ter me apresentado, desde as primeiras aulas, o que eu sempre quis aprender em química - o motivo pelo qual entrei nesse curso. E também por sua excelente orientação ao decorrer do desenvolvimento deste trabalho.

A meus colegas de laboratório, que tornaram as tardes descontraídas e agradáveis, além de sempre estarem dispostos a me ajudar e ajudar uns aos outros quando houve necessidade, obrigada. Também ao café e ao ar condicionado do laboratório, que tornaram o ambiente ainda melhor!

Agradeço também as pessoas ao meu redor que tornaram isso possível; aos amigos, professores e colegas, que estando longe ou perto, contribuíram de alguma maneira para a conclusão deste curso e principalmente para meu crescimento como pessoa.

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>8</b>
2.1	Cubanos	8
2.2	Bioisosterismo	10
2.3	Ciclofanos	11
2.4	Cubanofanos	12
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
3.1	Objetivos Gerais	14
3.2	Objetivos Específicos	14
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
4.1	Métodos Computacionais	15
4.2	Reações Isodésmicas	15
4.3	QTAIM - Quantum Theory of Atoms in Molecules <sup>1,2</sup>	16
4.4	NBOs	18
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>19</b>
5.1	Dados Estruturais	19
5.1.1	Tensão nas estruturas	21
5.2	Estabilizações e desestabilizações da Estrutura Eletrônica	25
5.2.1	Interações H-H	33
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>40</b>
<b>I</b>	<b>APÊNDICES</b>	<b>i</b>
	APÊNDICE A - Distorções diedrais	i
	APÊNDICE B - Principais Interações entre NBOs	i
<b>II</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>iii</b>
	ANEXO A - Dados espectrométricos de Cubanofanos sintetizados	iii
	ANEXO B - Tensão experimental em [3.2]paraciclofano	iii

## Lista de Abreviaturas e Siglas

**BCP** – *Bond Critical Point*. Ponto crítico de Ligação.

**BP** – *Bond Path*. Caminho de Ligação.

**CCP** – *Cage Critical Point*. Ponto Crítico de Gaiola.

**CP** – *Critical Point*. Ponto Crítico.

**DFT** – *Density Functional Theory*. Teoria do Funcional de Densidade.

**HOMO** – *Highest Occupied Molecular Orbital*. Orbital molecular ocupado de maior energia.

**LUMO** – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*. Orbital molecular desocupado de menor energia.

**NAO** – *Natural Atomic Orbital*. Orbital atômico natural.

**NBO** – *Natural Bonding Orbital*. Orbital Natural de Ligação.

**NCP** – *Nuclear Critical Point*. Ponto Crítico Nuclear.

**NHO** – *Natural Hybrid Orbital*. Orbital natural Híbrido.

**NLMO** – *Natural Ligand Molecular Orbital*. Orbital molecular ligante.

**NPA** – *Natural Population Analysis*. Análise da população natural (de elétrons).

**MP2** – *Möller–Plesset Perturbation Theory*. Teoria da Perturbação de Möller e Plesset.

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear.

## RESUMO

Este trabalho compara estruturas de cubanofanos e ciclofanos contendo duas pontes propilênicas ligadas na posição para, considerando isômeros cis e trans, a partir da preposição de que o cubano - hidrocarboneto contendo 8 carbonos, em arranjo cúbico - atua como bioisótero do benzeno, devido à distância de sua diagonal maior ser muito próxima a deste último. Ou seja, a partir da hipótese somente recentemente confirmada de que possuem atividade biológica semelhante. Foram feitas análises no sentido de avaliar a tensão das moléculas, onde se descobriu que o cubanofanos suportam muito mais tensão do que os análogos dos ciclofanos, devido à propriedades intrínsecas como a repulsão estérica entre os decks nos cubanofanos e ciclofanos. Também foram feitas análises de estrutura eletrônica NBO (*natural bonding orbitals*) e QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*). Os NBOs revelaram que os mecanismos de estabilização dessas estruturas se dão por interações *through-bond*, ou seja, através das pontes conectando ambos os decks nessas moléculas. Esta análise também revelou que as interações *through-space* têm grande importância na estabilização dos cubanofanos, sendo até dez vezes mais estabilizantes do que nos análogos ciclofanos com anéis benzênicos. A AIM corrobora estes resultados, demonstrando que de fato ocorrem interações *through-space* em todas as estruturas, bem como revelou interações entre os hidrogênios de alguns dos isômeros.

*Palavras-chave: Ciclofanos, Cubanos, Bioisosterismo, through-bond, through-space.*

## 1 INTRODUÇÃO

Voltamos nosso olhar para o incomum. As descobertas se fazem com formas diferentes de se encarar um problema, observando o que talvez antes não fora observado. E elas, muitas vezes, nem se apresentam como soluções do problema original.

É natural que tenhamos evoluído no sentido de lançar olhares sobre determinados fenômenos, percebendo que poderíamos adquirir informações que nos permitiriam tomar controle sobre os objetos, no caso das ciências exatas, e das situações, no caso das ciências humanas.

E as ciências, em geral, nada mais são do que a sistematização da nossa curiosidade, que é advinda do nosso desejo de interagir e modificar o ambiente e os objetos à nossa volta para criação de condições favoráveis à nossa existência. E muito da química, tendo evoluído a partir da medicina rudimentar, ainda conserva o caráter exploratório na direção de criação dessas condições.

Busca-se cada vez mais com a química teórica replicar condições, situações e fenômenos outrora apenas acessíveis no que é palpável. O crescimento exponencial da capacidade computacional permitiu a expansão desta área e a mimetização precisa de sistemas materiais, abrindo precedentes para aplicações em circunstâncias e contextos moleculares que ainda não vieram a concretizar-se. Isto se torna particularmente útil a partir da proposição de se obter informações a respeito de compostos cujas funções e características são apenas especuladas, tendo a química farmacêutica encontrado nesta hipótese seu trunfo.

Sendo a ciência, por natureza, colaborativa, cabe ao indivíduo cientista estar a par das recentes contribuições para a ciência, de maneira geral: estudos relativamente recentes têm demonstrado novas utilizações para moléculas já a algum tempo conhecidas. Este é o caso do Cubano - composto com esqueleto carbônico disposto em forma de cubo, que foi sintetizado na metade do século passado -, e que teve recentemente comprovada sua eficácia como substituto de unidades benzila em fármacos, com desempenho superior à molécula original. A princípio, especula-se, a partir da hipótese do cientista a sintetizá-lo, que esta eficácia é decorrente das distâncias das diagonais do cubo serem muito próximas à distância diagonal maior do benzeno, sendo reconhecido de maneira semelhante pelas células e receptores dos organismos vivos.

Foram propostas as estruturas representadas na figura 1, observando a possibilidade de diferentes conformações das pontes propilênicas (*cis* e *trans*). Nessas estruturas, as distâncias entre os carbonos cabeça de ponte do [3.2]paraciclofano são muito próximas das distâncias dos carbonos cabeça de ponte no [3.2]cubanofano - abrindo caminho para se explorar o isosterismo existente entre benzeno e cubano - conforme observado pelo precursor deste último -, e de que maneira esses modelos

guardam semelhanças estruturais para cada uma das moléculas, observando as diferenças de estrutura eletrônica, tensões impostas sobre pontes e sobre anéis, e sua distribuição de cargas.

Montadas as estruturas, propõe-se um estudo computacional, visando contrastar as características estruturais e eletrônicas do benzeno e do cubano, utilizando como protótipos [3.2]paraciclofano e o [3.2]cubanofano (Figura 1a-b). A partir desses compostos, tornou-se possível observar comportamentos eletrônicos existentes exclusivamente em unidades aromáticas como benzeno, e comparar esses resultados com o comportamento eletrônico das unidades de cubano nesses ciclofanos, de modo a fornecer racionalizações físicas sobre suas diferenças e semelhanças dentro destas estruturas.

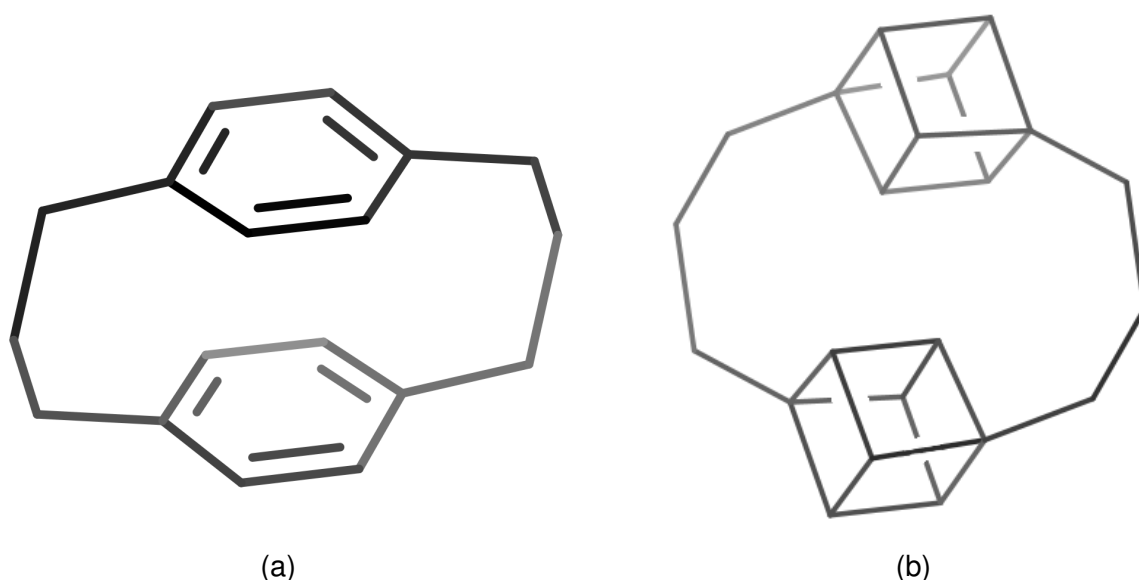


Figura 1: Representação bidimensional das estruturas do [3.2]paraciclofano (a) e [3.2]cubanofano (b).



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1964, a molécula conhecida como cubano -  $(CH)_8$ , com oito carbonos ocupando as posições que espacialmente configuram vértices de um cubo, de nome IUPAC pentaciclo-[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]-octano (Figura 2) foi sintetizada pela primeira vez por Eaton e Cole.<sup>3</sup> Até então, acreditava-se que tal molécula não poderia ser sintetizada devido à sua grande instabilidade termodinâmica e dos ângulos de ligação C-C-C, que são distorcidos e tornam a estrutura bastante tensionada.<sup>4,5</sup>

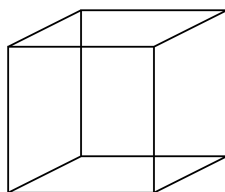


Figura 2: Esqueleto carbônico do Cubano

Contudo, apesar de possuir valores de tensão e calor de formação bastante altos, os cubanos apresentam grande estabilidade cinética, resistindo à decomposição até cerca de 220°C,<sup>6</sup> abrindo precedentes para aplicações práticas a partir da substituição dos hidrogênios por grupos funcionais de interesse. Curiosamente, apesar de se conhecer desde os anos 70 que os hidrogênios do cubano têm acidez ainda maior em relação à outros hidrocarbonetos cíclicos, apenas posteriormente pesquisas voltadas para a compreensão das substituições dos hidrogênios dos cubanos tornou-se significativa.<sup>7</sup>

A presença de grupos funcionais ligados ao esqueleto carbônico do cubano se torna ainda mais interessante a partir da proposta de Eaton<sup>8</sup> de que essas moléculas têm potencial para aplicação na área farmacêutica, além da indústria bélica. Esta especulação tem como base o fato de que a distância entre os carbonos da diagonal do cubo, é muito próxima à distância diametral entre os carbonos da posição *para* do anel aromático.<sup>8</sup>

Pesquisas mais recentes levam em conta essa semelhança entre o cubano e benzeno para aplicação direta na indústria farmacêutica, pois atuariam como bioisósteros - ou seja, possuem atividade biológica equivalente. De fato, Chalmers *et al.* demonstraram que para os fármacos testados, a substituição do anel aromático por um cubano não alterou negativamente ou ainda aumentou a atividade biológica da molécula, seja no tratamento de doenças, como câncer, ou no uso de pesticidas.<sup>9</sup>

### 2.1 Cubanos

Os cubanos apresentam uma estrutura muito peculiar. Apesar do arranjo em cubo, os ângulos internos nos vértices não são de 90°, pois suas ligações são distorcidas

- curvadas -, de modo que os carbonos se aproximem de um arranjo espacial tetraédrico. Um estudo recente realizado por Doedens *et al.*<sup>5</sup> sobre a estrutura do cubano mostra que estes ângulos internos variam de  $101.4^\circ$  a  $103.6^\circ$  (Figura 3, onde carbonos estão representados em Preto, hidrogênios em branco e BCPs em cinza), em concordância com valores obtidos para derivados carboxílicos do cubano.<sup>10</sup> Comparativamente, os ângulos de ligação tetraédrica são de  $109.8^\circ$ ,<sup>11</sup> o que mostra um desvio considerável do ângulo de  $90^\circ$  e explicita a preferência pela geometria tetraédrica dos carbonos.

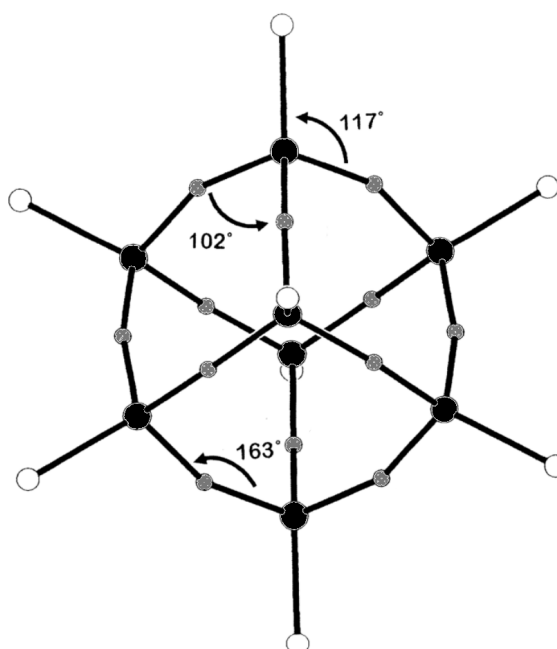


Figura 3: Demonstração das distâncias diagonais do Cubano e Benzeno. (reprodução, adaptado)<sup>5</sup>

Por ser uma estrutura bastante tensionada, com tensões aproximadas de 145 a 170 kcal/mol segundo métodos computacionais e experimentais,<sup>12-14</sup> e possuir uma das maiores densidades conhecidas dentre os hidrocarbonetos, de  $1.29\text{g/cm}^3$ ,<sup>8</sup> cogitou-se nos anos 70 a utilização dos cubanos para confecção de explosivos.<sup>6</sup> No entanto, conforme também notado por Eaton<sup>8</sup> na década de 90, a distância entre os carbonos de vértices opostos do cubano é muito próxima à diagonal maior do benzeno, de que modo que o cubano poderia atuar como um bioisótero do benzeno. Apesar da distância de ligação C–C ser de  $1.572\text{ Å}$  no cubano, e de  $1.397\text{ Å}$  no benzeno, as distâncias de suas diagonais são de  $2.72\text{ Å}$  e  $2.79\text{ Å}$ , respectivamente.<sup>4,5</sup> (Figura 4).<sup>9</sup> Além disso, Luh *et al.*<sup>15</sup> observaram que a acidez dos hidrogênios do cubano é comparável à acidez do benzeno.

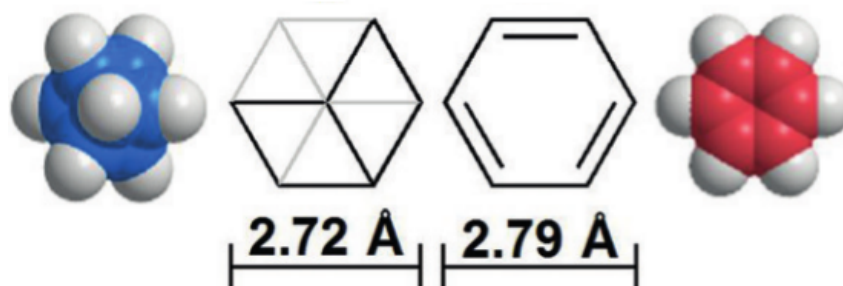


Figura 4: Demonstração das distorções nas ligações do cubano. Reprodução.<sup>5</sup>

## 2.2 Bioisosterismo

O conceito de bioisosterismo evoluiu a partir da ideia de isosterismo proposta por Langmuir em 1919.<sup>16</sup> Em 1979, Thornber propôs uma definição flexível de bioisosterismo - já bastante distante da originalmente proposta por Langmuir - para aplicação na química médica: “*bioisósteros são grupos ou moléculas que possuem similaridades químicas e físicas que resultam em propriedades biológicas semelhantes.*”<sup>17</sup>

Thornber também levantou pontos centrais acerca do desenvolvimento de moléculas que possam atuar como bioisósteros, bem como questões relativas ao mecanismo de ação da molécula proposta. Como explanado em seu artigo, é necessário levar em conta na proposição de um bioisótero o tamanho da molécula; seu formato (ângulo de ligação, hibridização); similaridades eletrônicas; solubilidade em meios aquosos ou lipídicos; pKa; reatividade; capacidade de interação intermolecular. Alguns destes dados estão compilados na tabela 1.

Tabela 1: Comparação de algumas propriedades do cubano e do benzeno

	Cubano	Benzeno
<b>Distância de ligação C-C<sup>5</sup></b>	1.572 Å	1.397 Å
<b>Distância de ligação C-H<sup>5</sup></b>	1.097 Å	1.090 Å
<b>Diagonal maior<sup>9</sup></b>	2.72 Å	2.79 Å
<b>Energia da quebra de ligação C-H C-H<sup>18,19</sup></b>	102 kcal/mol	113 kcal/mol
<b>Solubilidade<sup>4</sup></b>	18% m/V hexano	miscível em hexano
<b>Ponto de Fusão</b>	130°C	5.33°C

Chalmers et al. compararam o efeito da substituição de um anel benzênico por um cubano em algumas moléculas para avaliar o efeito em sua eficácia.<sup>9</sup> Foram comparados equivalentes contendo cubanos em um quimioterápico (SAHA), um anestésico (benzocaína), um acaricida (benzoato de benzila), um neuroprotetor (leteprinim) e um pesticida (diflubenzuron). Os resultados foram bastante favoráveis à substituição do anel benzênico por um cubano na maioria dos casos, com o equivalente cubano sendo igualmente ou significativamente mais eficaz do que a molécula original, com exceção do acaricida. Os autores também abordaram a diferença de solubilidade das moléculas no veículo de administração da droga, sendo este um ponto fundamental devido

à mudança de polaridade causada pela substituição dos anéis benzênicos por um cubano, ressaltando como Thornber<sup>17</sup> a importância dessa propriedade no bioisostereismo. Este efeito é particularmente evidente para o caso do acaricida benzoato de benzila.

### 2.3 Ciclofanos

Ciclofanos são hidrocarbonetos que contêm uma ou mais unidades aromáticas ligadas por cadeias alifáticas.<sup>20</sup> Dentre os ciclofanos, sem dúvida os que mais se destacam são aqueles que contêm duas unidades aromáticas conectadas por pontes etilênicas, dada a vasta coleção na literatura sobre seus diferentes métodos de síntese, propriedades eletrônicas, estruturais, bem como a interação com outros átomos, especialmente metais de transição.<sup>20–31</sup>

A primeira síntese de um ciclofano, o [2,2]-*metaciclofano*, data de 1899.<sup>20</sup> Somente cerca de 40 anos mais tarde, com a síntese do primeiro [2,2]-*paraciclofano* por Fahrting e Brown,<sup>27</sup> começou o interesse no aprofundamento na química dessas moléculas,<sup>28</sup> e desde então, os ciclofanos têm sido extensivamente estudados.

Uma característica interessante dos ciclofanos é que possuem a capacidade de interação e comunicação entre os anéis benzênicos devido ao seu sistema  $\pi$ , diminuindo a diferença de energia entre seus orbitais HOMO e LUMO.<sup>21</sup> Esta comunicação entre os sistemas  $\pi$  pode ocorrer através do espaço (*through-space*) ou através das pontes etilênicas que conectam as unidades (*through-bond*), segundo estudos computacionais.<sup>23,26</sup> De fato, interações entre o sistema  $\pi$ -conjugado de um ciclofano com suas pontes já eram descritas em 1969.<sup>24</sup> Este efeito é particularmente forte para sistemas contendo pontes etilênicas [2,2], e mais fraco, mais ainda presente, em sistemas com pontes propilênicas [3,2].

Este tipo de interação é responsável pelas propriedades distintas dos ciclofanos, e tem ligação direta com o tamanho das pontes conectando os sistemas aromáticos. Por exemplo, com o decrescimento do tamanho da ponte, um forte efeito batocrômico é observado em [n]ciclofanos, devido à desestabilização do HOMO e estabilização do LUMO.<sup>25</sup>

Também estritamente relacionada ao tamanho das pontes é a tensão nesta molécula. Grande parte de sua reatividade é derivada do alívio desta tensão,<sup>28</sup> que é suficiente até mesmo para distorcer o anel aromático (que tende principalmente à configuração de barco devido à melhor manutenção do sistema  $\pi$ ), removendo sua planaridade e o paralelismo entre os *decks* nos ciclofanos.<sup>22,32–34</sup> Contudo, estudos mostraram que estas distorções precisam ser significativas para ter efeito na aromaticidade dos anéis.<sup>22,34</sup>

## 2.4 Cubanofanos

A literatura experimental a respeito dos cubanofanos ainda é tímida, talvez por sua desconhecida aplicabilidade ou evidente dificuldade de obtenção. A síntese de um cubanofano com dois cubanos ligados diretamente nas posições 1,2 foi tentada também por Eaton, mas sem sucesso.<sup>35</sup>

Porém, em 2004, cubanofanos contendo diferentes números de carbonos nas pontes foram sintetizado por Moriarty et al. (Figura 5).<sup>36</sup> Mais especificamente, cubanofanos com pontes contendo 6 e 8 carbonos ([6.2](1,4)-Cubanofano e [8.6](1,4)-Cubanofano, respectivamente) com ligações duplas, simples e triplas alternadas foram experimentalmente obtidos, juntamente com dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas e IV, estão expostos na Tabela 12, no Anexo A.

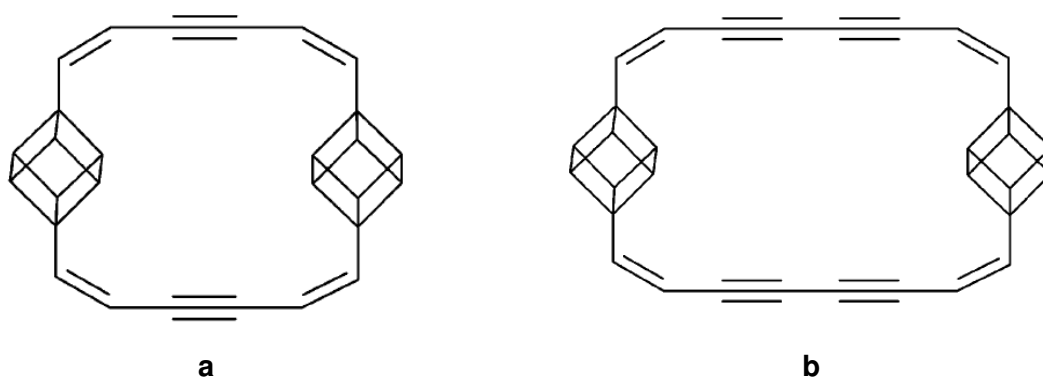


Figura 5: **(a)** [6.2](1,4)-Cubanofano; **(b)** [8.2](1,4)-Cubanofano. (reprodução)<sup>36</sup>

Por outro lado, a literatura sobre dados teóricos acerca dos cubanofanos é muito mais rica; há vários estudos dos mais diversos cubanofanos, muitos deles tratando de casos curiosos destas moléculas. Um artigo por por Herrera et al.<sup>37</sup> com abordagem da *teoria do funcional de densidade* (DFT) estudou sistemas poliméricos e oligoméricos de cubanos, onde cada unidade estava ligada diretamente a pelo menos um outro cubano por ligações *intercage* (entre gaiolas), já reportadas experimentalmente.<sup>22,38</sup> Foram estudados a afinidade eletrônica, energia de ionização e potencial químico de dez estruturas, lineares e planares, constatando as diferenças do comportamento eletrônico no oligômero - em função da variação do seu tamanho - e das unidades isoladas, através da análise de seus orbitais HOMO e LUMO.

Outro estudo teórico interessante de um cubanofano foi conduzido por Pichierri.<sup>39</sup> A estrutura foi proposta com base no poliedro conhecido como *tesseract*, um cubo de 4 dimensões, consistindo em um cubano no centro, com todos os seus hidrogênios substituídos por carbonos, que foram conectados entre si por pontes etilênicas, e foi chamado de hipercubano. Foram estudadas também a afinidade eletrônica e a energia de ionização do hipercubano, de sua estrutura fluorada, e de seu análogo oco -

sem os oito carbonos centrais constituintes do cubo. Também foram calculados seus deslocamentos químicos em RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , especulando-se a possibilidade de obtenção sintética a partir da constatação de que essa estrutura mostrou-se suficientemente estável a níveis teóricos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos Gerais

Este trabalho visa analisar através de métodos de estrutura eletrônica molecular, as principais características eletrônicas, estruturais e energéticas entre um conjunto de ciclofanos e cubanofanos (**1-4**), representadas na figura 6. Busca-se elucidar que forma se distribuem as tensões nas pontes e como se comunicam entre si as unidades benzeno e cubano. Para isso, análises energéticas (reações isodésmicas) cálculos de partição da função de onda molecular como orbitais naturais de ligação, NBO, e a teoria quântica de átomos em moléculas, QTAIM, foram empregados.

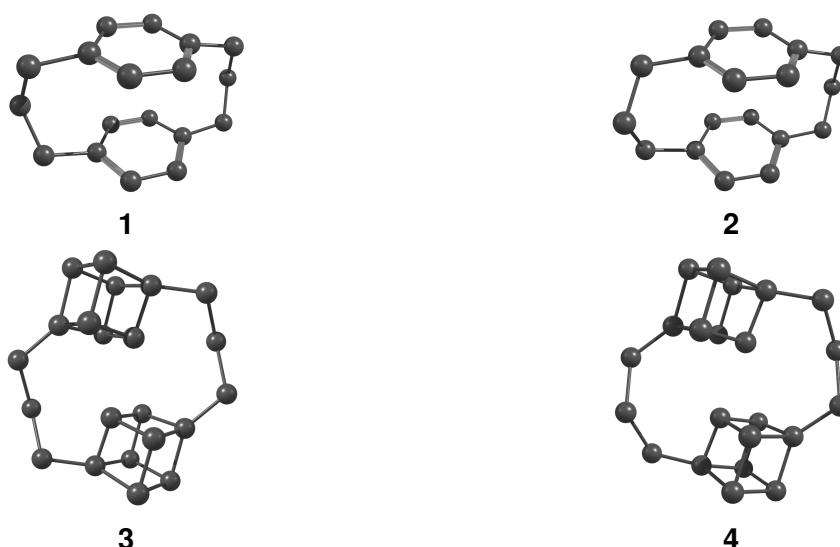


Figura 6: **(1)** Ciclofano com pontes cis **(2)** Ciclofano com pontes trans **(3)** Cubanofano com pontes cis **(4)** Cubanofano com pontes trans

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Obtenção de estruturas de mínimo para cubanofanos e ciclofanos, que cumpram as condições de mínimo de energia.
- Avaliar diferenças energéticas e eletrônicas entre os diferentes confôrmeros do ciclofano (**1-2**) e do cubanofano (**3-4**).
- Determinar as tensões nas estruturas de ciclofanos e cubanofanos por meio de reações isodésmicas.
- Verificar como interagem entre si as unidades aromáticas (**1-2**) e a unidades cubano (**3-4**) em seus respectivos fanos, através das análises NBO, e QTAIM, e determinar a natureza das interações eletrônicas: *trough-space* ou *through-bond*.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Métodos Computacionais

Os cálculos realizados neste trabalho se baseiam no nível de teoria MP2,<sup>40</sup> com a abordagem RI<sup>41</sup> e aproximação ao termo de troca de Hartree-Fock RIJCOSX,<sup>42</sup> visando diminuir o tempo necessário para execução dos cálculos. As bases utilizadas foram de qualidade triple- $\zeta$ ,<sup>43</sup> def2-TZVP, e incluem também as bases auxiliares de polarização def2-TZVPP, de correlação def2-TZVP/C, e de Coulomb, def2-TZVP/J.

A construção das estruturas de **1** a **4** foi realizada com o software Chemcraft. As otimizações das geometrias de (**1-4**) e os respectivos cálculos das frequências vibracionais foram realizados com o mesmo nível de teoria já citado, conforme implementado no pacote Orca.<sup>42</sup>

A tensão nas estruturas (**1-4**) foi determinada através de reações isodésmicas.

Análises da função de onda molecular de (**1-4**) foram realizadas através de duas técnicas complementares: (i) Os orbitais naturais de ligação, NBO,<sup>44</sup> que particiona a função de onda molecular em orbitais localizados ocupados e virtuais e que avalia as interações entre esses auto-estados por perturbação de segunda-ordem, com o intuito de estimar as interações eletrônicas estabilizadoras e desestabilizadas entre esses auto-estados localizados, à luz da teoria de Lewis, e (ii) A teoria quântica de átomos em moléculas, QTAIM,<sup>1,2</sup> que realiza uma análise topológica da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , determinada a partir da função de onda molecular e, que fornece elementos topológicos, como caminhos de ligação, pontos críticos e superfícies interatômicas, através dos quais determinam-se os valores da densidade eletrônica, de seu laplaciano, sua elipticidade, bem como as propriedades das bacias atômicas (cargas, volumes atômicos e populações eletrônicas), que definem os átomos que compõem a moléculas às luz da QTAIM, e que permitem que se determine de interações intra ou inter-moleculares, bem como obtenha-se informações sobre a organização eletrônica ao longo da estrutura molecular.

### 4.2 Reações Isodésmicas

As reações isodésmicas foram propostas por Pople *et al.*<sup>45</sup> como uma forma de calcular energias de ligação e calores de formação utilizando cálculos *ab initio* simples com bases gaussianas de baixa complexidade. Essas reações foram definidas como reações em que o número de ligações de um certo tipo foi mantido, mas não a relação entre elas. Consistem na quebra da molécula em fragmentos menores a partir da reação com uma molécula pequena (como CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), para que a variedade de ligações se mantenha constante (figura 7). Desta maneira, conhecendo-se o calor de formação dos fragmentos, é possível prever com bastante precisão as propriedades



termoquímicas.<sup>46</sup>



Figura 7: Exemplo de reação isodésmica

As reações Isodésmicas se baseiam na *aditividade*, em que os calores de reação de hidrocarbonetos aumentam linearmente com a adição de um grupo  $-CH_2-$  à cadeia.<sup>47</sup> Assim, a energia de uma molécula pode ser determinada a partir de uma combinação linear das entalpias de formação dos fragmentos que a compõem.<sup>48</sup> (Eq. 1).

$$\Delta H_f = \sum \Delta_f H_{prod} - \sum \Delta_f H_{reag} \quad (1)$$

Em métodos computacionais, o calor de formação é obtido a partir do cálculo da entalpia de reação por métodos *ab initio*, que é computada juntamente com os calores de formação empíricos (Eq. 2).

$$\Delta H_f = \sum \Delta_f H_{prod} - \sum \Delta_f H_{reag} - \Delta H_{calc} \quad (2)$$

Quando esta relação não é obedecida, atribui-se a energia sobressalente à outros efeitos como a tensão na molécula, energia de ressonância, estabilização, conjugação, etc.<sup>47</sup> Assim, é possível determinar a tensão sobre uma molécula a partir da energia liberada na reação - o que tem se mostrado uma ferramenta bastante útil para determinação da tensão nas pontes de ciclofanos.<sup>49,50</sup>

Por essa razão, faz-se o emprego destas reações de forma paralela, comparando-se os valores de tensões nos ciclofanos (1-2) e cubanofanos (3-4).

#### 4.3 QTAIM - Quantum Theory of Atoms in Molecules<sup>1,2</sup>

A análise QTAIM se baseia na função de onda  $\psi$  da molécula para cálculos de densidade eletrônica ( $\rho(r)$ ). Consiste primariamente em um método topológico, em que pode se observar a estrutura da molécula, bem como seus pontos críticos nucleares (NCP), de ligação (BCP), de anel (RCP), ou de “gaiola” (CCP), onde a derivada da função de densidade eletrônica é nula; ou seja, um ponto máximo local de densidade eletrônica (Figuras 8 e 9).<sup>2</sup>

A topologia da QTAIM se baseia na aplicação de condições de contorno na equação de Schrödinger, resolvendo-a para apenas uma porção da molécula, e não para o sistema todo.<sup>51</sup> Assim, foi possível isolar os átomos na molécula nas chamadas “bacias”, que representam a área correspondente à influência da densidade eletrônica do átomo no espaço.

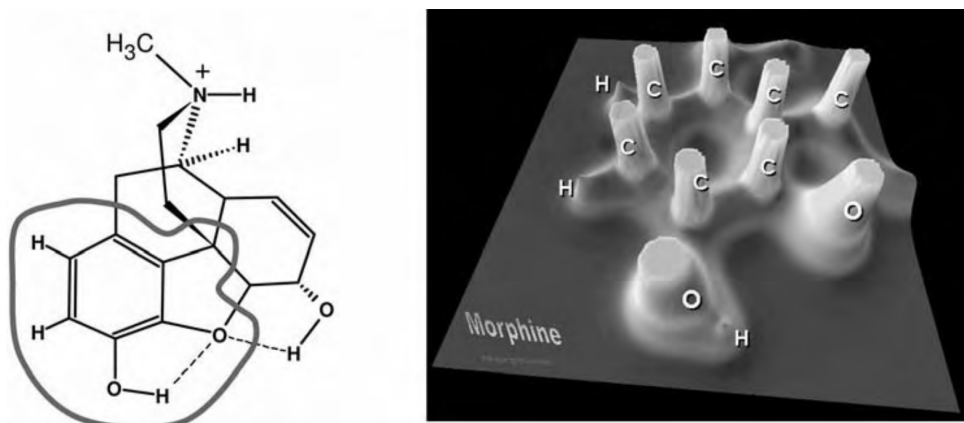


Figura 8: Representação topológica da densidade eletrônica da porção aromática da molécula de morfina, com máximos de densidade observáveis nas posições dos núcleos. (adaptado)<sup>2</sup>

A delimitação do espaço correspondente à cada núcleo atrator de densidade eletrônica é dada por áreas bidimensionais chamadas fluxo-zero. Estas áreas não são cortada por nenhum vetor gradiente,<sup>2</sup> que devem estar sempre direcionados ao máximo de densidade eletrônica.<sup>52</sup> Assim, a ausência destes vetores isola o núcleo atrator em questão dos demais.

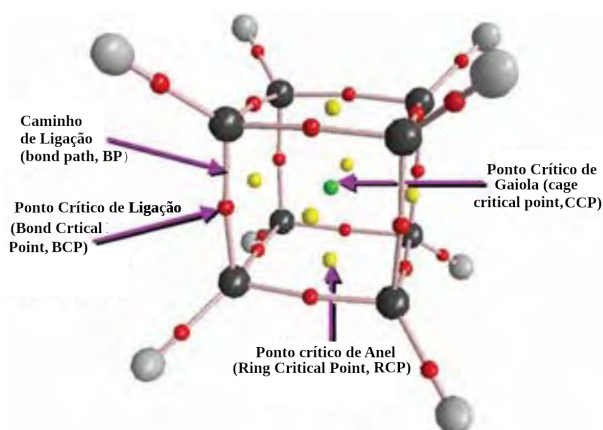


Figura 9: Estrutura do cubano obtida através da QTAIM mostrando os diversos pontos críticos e suas localizações. (reprodução)<sup>2</sup>

Utilizando-se do recurso topológico para representação da densidade eletrônica, a QTAIM não só explicita a posição espacial dos átomos em relação um ao outro, mas também os caminhos e pontos críticos de ligação. Nestas áreas,  $\rho(r)$  também é maior do que nas vizinhanças, marcadas por elevações tridimensionais acima do plano da molécula. O caminho de ligação é apenas uma linha conectando dois átomos ligados, sobre a qual está localizado o ponto crítico (Figura 9).<sup>2</sup> Segundo Bader,<sup>51</sup> a existência de um ponto crítico e um caminho de ligação é uma evidência concreta para a existência de uma ligação química entre átomos.

Nestes pontos críticos, algumas propriedades são importantes, como a densidade eletrônica  $\rho$ , o laplaciano da densidade  $\nabla^2\rho(r)$ , e a elipticidade  $\epsilon$ . Densidades eletrô-

nicas acima de 0,2 u.a. costumam indicar que a ligação entre os átomos é do tipo covalente, enquanto valores inferiores a 0,1 u.a. correspondem à ligações de camada fechada, sejam iônicas ou de Van der Waals.

A informação fornecida por  $\nabla^2\rho(r)$  no ponto crítico, sendo  $\nabla^2\rho(r)$  uma segunda derivada, mostra se a densidade eletrônica corresponde a um mínimo ( $\nabla^2\rho(r) > 0$ ) ou máximo naquele local ( $\nabla^2\rho(r) < 0$ ), indicando depleção ou acúmulo de densidade eletrônica. Assim, é possível inferir sobre o caráter covalente ou não covalente das ligações representadas por aquele caminho de ligação, observando o comportamento da densidade eletrônica no entorno de seu ponto crítico.

Segundo seus autores, é possível até mesmo prever os centros de reatividade das moléculas com as informações fornecidas por  $\nabla^2\rho(r)$ ; e que uma reação química nada mais seria do que a combinação entre um máximo, de uma base de Lewis, e um mínimo de densidade eletrônica de um ácido de Lewis numa superfície representativa da densidade eletrônica. Inclusive, sendo esta uma ferramenta interessante na pesquisa por novos fármacos.<sup>2</sup>

A elipticidade representa simetria da distribuição radial espacial da densidade eletrônica ao longo do caminho de ligação. Ou seja, o quanto ela desvia do caráter cilíndrico regular tipicamente apresentado pelas ligações  $\sigma$ , que possuem elipticidade igual a zero, assim como ligações triplas. Ligações duplas possuem elipticidade diferente de zero, por não se distribuírem radialmente de maneira constante ao longo da ligação, sendo mais alongadas em um plano do que em outro.

#### 4.4 NBOs

O cálculo de Orbitais ligantes naturais - NBO, do inglês *Natural Bonding Orbitals* - se baseia na combinação linear de orbitais naturais híbridos (NHO), que por sua vez são baseados em orbitais atômicos naturais (NAO)<sup>53</sup> (Eq. 3 e 4, onde  $h_a$  e  $h_b$  representam NHOs, e  $c_1$  e  $c_2$  são constantes). A combinação desses orbitais pode ser tanto construtiva quanto destrutiva, dando origem a orbitais ligantes e antiligantes, respectivamente.

$$NBO = c_1 h_a \pm c_2 h_b \quad (3)$$

$$AO \rightarrow NAOs \rightarrow NHOs \rightarrow NBOs \quad (4)$$

Os orbitais do tipo NBO descrevem ligações em uma molécula a partir da concepção de Lewis de estrutura molecular e ligação química.<sup>54</sup> Este método consiste em aproximar o máximo possível os orbitais ao modelo de ligação proposto por Lewis, levando em conta a localização dos máximos de densidade para ligações e pares isolados.<sup>55</sup>

Assim, o cálculo de NBOs é capaz de fornecer não apenas o formato dos orbitais moleculares, mas também elucidar como ocorrem ligações e interações entre os átomos nas moléculas, a partir da matriz de densidade eletrônica de um elétron,<sup>52</sup> sendo uma ferramenta útil para avaliar as interações *through-bond* e *through-space*.<sup>26</sup>

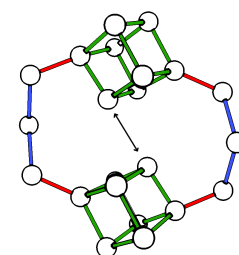
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Dados Estruturais

As estruturas dos -fanos propostos (1-4) foram otimizadas e checadas para o mínimo de energia através do cálculo de suas frequências vibracionais. Na figura estão representadas as estruturas otimizadas destas moléculas. As diferenças de energias eletrônicas entre os isômeros com pontes cis e trans foram desprezíveis. Também foram otimizadas as estruturas do benzeno e do cubano, para posteriores discussões.

Tabela 2: Média das distâncias encontradas nas estruturas 1-4 (Å).

Estrutura	Média das Distâncias C-C				
	"Anel"*	Ponte-Anel	Ponte	Diagonal	Decks
1	1,397	1,512	1,546	2,831	3,082
2	1,396	1,507	1,538	2,831	3,076
3	1,568	1,548	1,615	2,790	2,307
4	1,568	1,551	1,617	2,798	2,299



Comparando-se os dados estruturais com dados obtidos na literatura,<sup>56</sup> conclui-se que os parâmetros escolhidos para otimização das estruturas foram mais do que satisfatórios. Conforme observa-se na figura 11, tanto os ângulos de ligação quanto seus comprimentos estão de acordo com os dados cristalográficos.<sup>56</sup> Pequenas variações são esperadas, já que os cálculos são feitos considerando-se a estrutura no vácuo.

Na tabela 2, estão destacados os parâmetros estruturais de maior importância para a análise das moléculas. As distâncias em questão estão esquematizadas na figura ao lado da tabela, onde as cores verde, vermelho e azul representam as distâncias de ligação C-C nas unidades de Cubano e Benzeno (referidos na tabela como "Anel"\* para simplificação da nomenclatura) a distância de ligação entre ponte e anel, e a distância entre os carbonos da própria ponte, respectivamente. A menor distância entre os anéis está representada pela seta. Nos ciclofanos, a distância entre os dois *decks* relatada é aquela entre os átomos da cabeça da ponte, por ser a menor encontrada. A diagonal em questão se trata da diagonal das estruturas - ou seja, entre os carbonos que estão ligados diretamente às pontes. Os valores descritos se tratam das médias entre as ligações das duas pontes, e dos dois anéis, superior e inferior.

Os parâmetros dos cubanofanos e ciclofanos (Tabela 2) podem ser comparados com aqueles das unidades isoladas correspondentes, observando a distorção nas es-

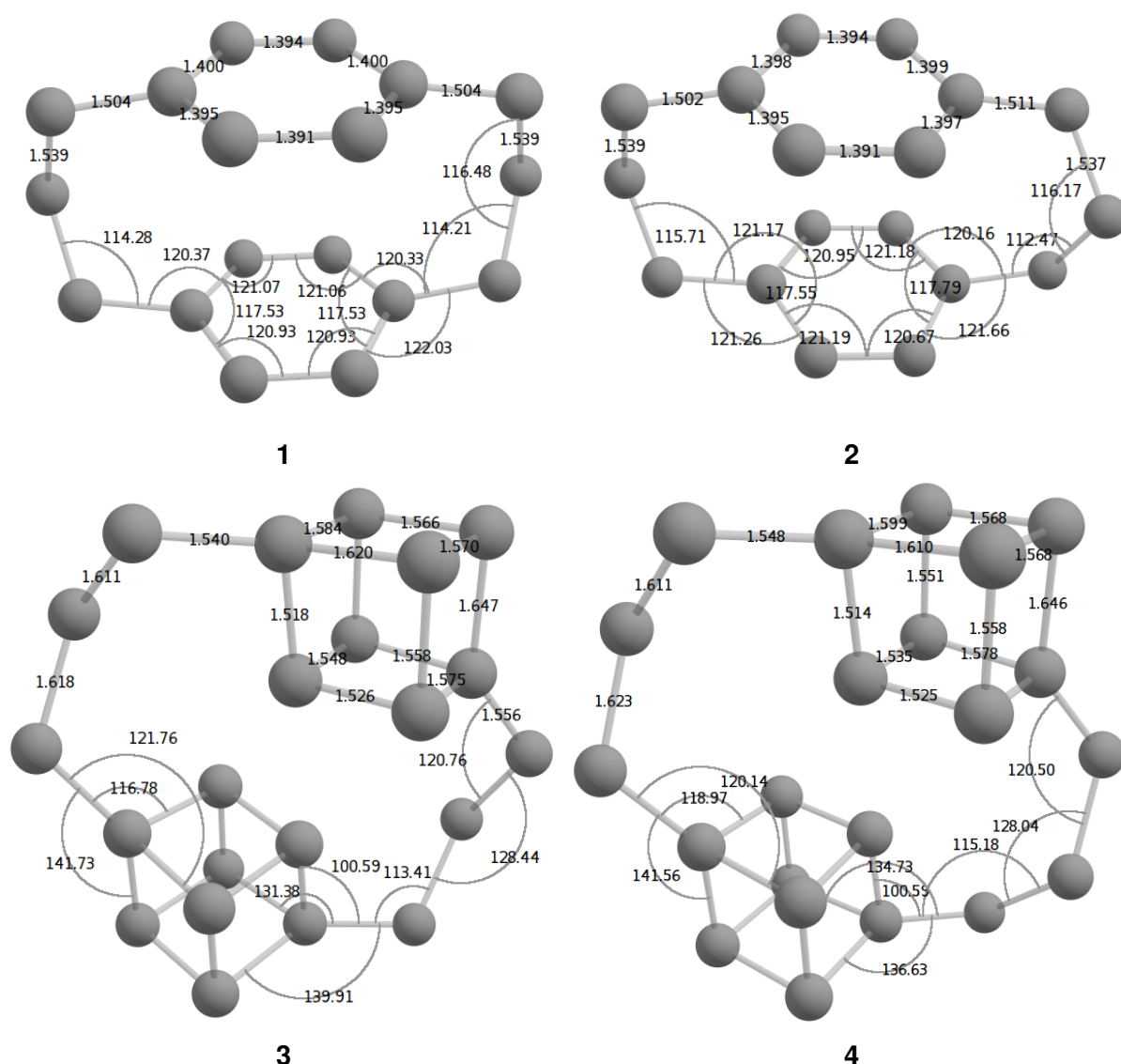


Figura 10: Principais parâmetros estruturais

truturas quando componentes de um -fano. Fazendo-se a média das ligações dos anéis das estruturas **1** e **2**, correspondentes aos ciclofanos, obtém-se  $1,397 \pm 0,003 \text{ \AA}$ , que é exatamente o mesmo valor para as distâncias Carbono-Carbono no benzeno.<sup>5</sup> Porém, é importante notar que, neste caso, trata-se da média entre os valores. Originalmente, pode-se observar que algumas ligações foram levemente encurtadas, e outras, levemente alongadas, porém de forma que a média dos comprimentos de ligação se mantivesse a mesma para ambos os *decks* de cada uma das estruturas **1** e **2**.

Ao comparar a distância das ligações no cubo das estruturas **3** e **4** com as distâncias do cubano original, observa-se que, em média, houve encurtamento aparente negligenciável das ligações nos cubanofanos. Enquanto no cubano isolado esta distância é de  $1,572 \text{ \AA}$ ,<sup>5</sup> nos cubanofanos a distância média de ligação C-C é de  $1,568 \pm 0,036$

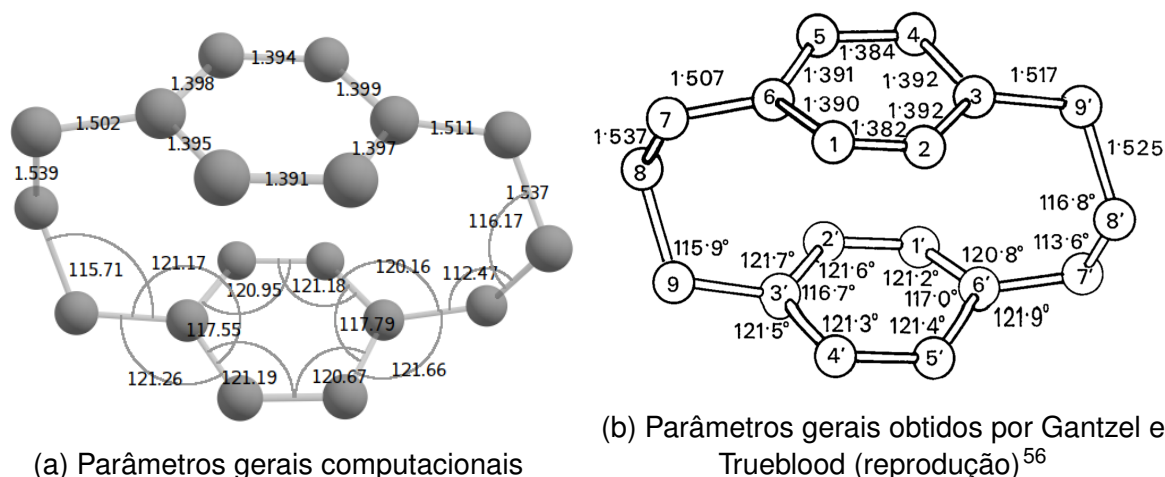


Figura 11: Comparações entre parâmetros computacionais e experimentais para a estrutura 2

Å. Nos ciclofanos, comparativamente aos comprimentos de ligação C-C no benzeno, de 1,392 Å, não houve distorção considerável.

Também é interessante notar que os desvios nos comprimentos de ligação para ciclofanos e cubanofanos (0,003 e 0,036) diferem por uma ordem de 10. Assim, os comprimentos de ligação nas unidades de cubano variam muito mais entre si do que as unidades de benzeno nos ciclofanos, mostrando que as distorções no cubo são muito mais significativas. Porém, essas distorções são equivalentes para os isômeros **3** e **4**, onde os desvios das ligações são de  $\pm 0,036$  cada, mostrando que o posicionamento das pontes não teve influência no grau de distorção dos cubos.

Comparando-se a diagonal maior entre os cubanofanos e ciclofanos, conclui-se que esta sofre pouca variação, com um pequeno desvio de 1,32%. As diagonais de todas as estruturas foram aumentadas, com estas dos cubanofanos sofrendo aumento ligeiramente maior (figura 4), se aproximando ainda mais daquelas do benzeno, indicando que o efeito da substituição dos hidrogênios pelas pontes foi semelhante para cubanofanos e ciclofanos neste quesito.

Nota-se também que a distância entre os cubanos nas estruturas **3** e **4** é muito menor do que a distância entre os decks dos ciclofanos, indicando esta possivelmente se tratar de uma região com repulsão estérica entre os cubanos. Porém, as distâncias entre os átomos cabeça das pontes é maior nos cubanofanos, com 4,120 Å, explicando o alongamento das pontes - como pode-se observar pelas distâncias descritas entre os carbonos das pontes, superior ao esperado para ligações C-C.

### 5.1.1 Tensão nas estruturas

É sabido que os anéis benzênicos apresentam desvios da planaridade nos ciclofanos,<sup>57</sup> sem que seu sistema  $\pi$  seja afetado, e que este desvio é inversamente proporcional ao tamanho e número de pontes - isto é, quanto mais longas as pontes,

menor a tensão na estrutura, e menor o desvio.<sup>22</sup> Este tipo de distorção também é observado nos cubanofanos, onde os planos correspondentes às faces do cubo perdem sua característica de perpendicularidade entre si, e os ângulos internos do cubo variam consideravelmente entre si e em relação à estrutura do cubano isolado, como foi computacionalmente constatado.

Pela análise estérica dos NLMOS (*natural ligand molecular orbitals*, que são orbitais ligantes ocupados) observa-se que há grande interação entre os orbitais ligantes ocupados na região entre os dois cubos. As maiores contribuições para a desestabilização estérica (movimento correlacionado dos elétrons<sup>44,58</sup>) são, de longe, advindas de interações entre os orbitais das ligações da própria gaiola do cubo, com diversas interações de 20 a 30 kcal/mol, totalizando mais de 570 kcal/mol. Também as interações espaciais entre os cubanos são significativas, com ocorrências na ordem de 10 kcal/mol. Essas interações acontecem principalmente entre os orbitais das ligações C-H com as ligações C-C do cubo vizinho (figura 12). Nos ciclofanos, as interações repulsivas entre os orbitais  $\pi$  ligantes desestabilizam as estruturas em apenas 3 kcal/mol.

Nos ciclofanos, as principais interações repulsivas são entre os orbitais  $\pi$ , em torno de 16 kcal/mol para cada uma delas, totalizando cerca de 30 kcal/mol. As interações repulsivas em cada um dos decks dos cubanofanos são, então, quase 20 vezes mais significativas do que as dos ciclofanos, deixando claro que as estruturas **3** e **4** naturalmente suportam muito mais tensão devido à interação dos orbitais  $\sigma$  C-C em cada face, como já reportado na literatura.<sup>59</sup>

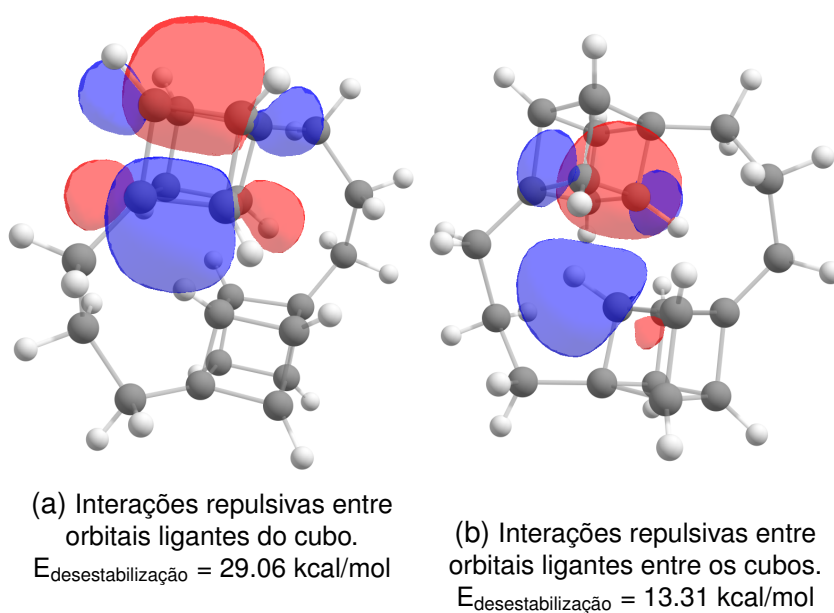


Figura 12: Exemplos de dois tipos de interações repulsivas, representadas em **4**.

Assim, espera-se que a configuração espacial das estruturas seja distorcida para minimização destas repulsões. É possível analisar essas distorções, no sentido de



localizar os pontos em que elas são mais acentuadas e verificar quais porções das moléculas mais sofrem com esses efeitos estéricos.

As reações isodésmicas foram feitas com o intuito de analisar-se a tensão suportada pelas pontes nas moléculas propostas. A reação hipotética foi proposta segundo o esquema representado na figura 13.

Os valores obtidos para as estruturas estão expostos na primeira linha da tabela 3. Observa-se que para estruturas dos ciclofanos **1** e **2**, a variação na energia eletrônica é positiva, indicando que é necessário fornecer grande quantidade de energia para a quebra das ligações ponte-anel. Nas estruturas **3** e **4**, os valores são negativos, pois energia é liberada com o rompimento destas ligações. Isso mostra que as ligações ponte-anel nas estruturas dos cubanofanos são muito mais tensionadas que as dos ciclofanos.

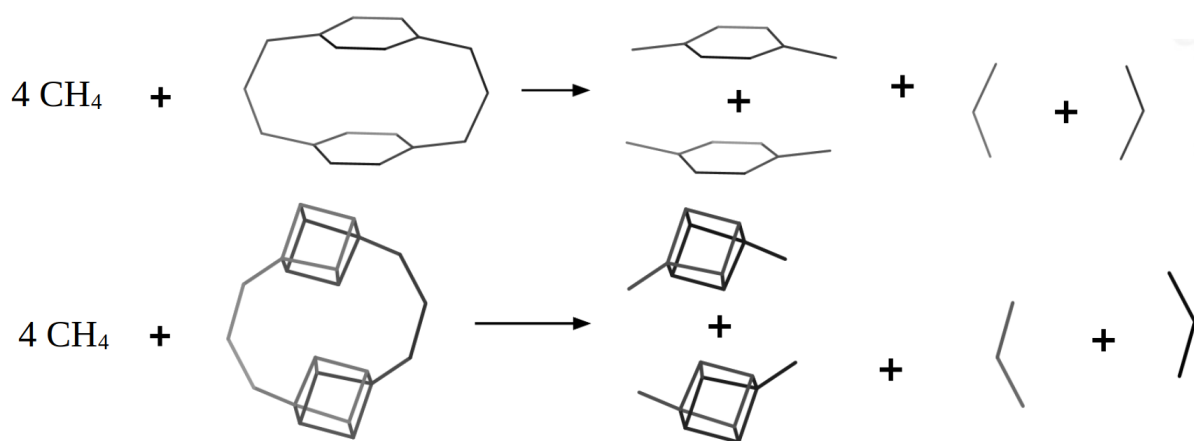


Figura 13: Reações isodésmicas propostas

Entre os ciclofanos, **2**, com as pontes em posição trans, é o isômero mais estável. De fato, esta molécula já é bem caracterizada pela literatura experimental,<sup>56,60</sup> confirmando a preferência geométrica pela conformação trans no estado sólido. Em solução, as proporções cis e trans destas moléculas variam.<sup>61</sup>

Este não é o caso para os cubanofanos. A estrutura menos tensionada é a **3**, com as pontes em posição cis, com distorções ligeiramente inferiores às apresentadas pelo isômero trans.

Tabela 3: Dados de tensão

	Energia de Tensionamento kcal/mol			
	1	2	3	4
<b>R. Isodésmica</b>	15,9497	16,3889	-12,1888	-13,6318
<b>Anéis</b>	-1,5278	-1,2454	-9,6830	-9,6934
<b>Pontes</b>	-1,3720	-1,2695	-13,1926	-13,0630

Comparando-se o valor dos fragmentos tensionados com os hidrocarbonetos relaxados, é possível observar onde se concentra a maior tensão nas moléculas, também



na tabela 3. Os cubanofanos estão, em geral, muito mais tensionados, principalmente nas pontes, onde a diferença de energia entre os fragmentos são maiores por uma ordem de grandeza em relação aos ciclofanos. Os cubos nas estruturas **3** e **4** também suportam muito mais tensão do que o benzeno nas estruturas **1** e **2**. As moléculas com as pontes *cis* são as estruturas que mais possuem tensão nas pontes; para ciclofanos e cubanofanos, a variação de energia em relação ao respectivo isômero com as pontes em posição *trans* fica em torno de 0,1 kcal/mol.

Nas estruturas **3** e **4**, as ligações C-C têm comprimento de 1,626 Å, aumento considerável em relação à média  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$  de 1,540<sup>62</sup> - o que explica a magnitude das energias encontradas para a tensão suportada pelas pontes nos cubanofanos nas reações isodésmicas, em concordância com a análise estérica.

Já nos ciclofanos, a distância de ligação ponte-anel está em torno de 1.500 Å, em concordância com o esperado para o comprimento de ligação  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ .<sup>62</sup> Entre os carbonos das pontes, a distância média C-C em **1** e **2** é de 1,542 Å, mostrando que as pontes nestas moléculas praticamente não sofrem tensionamento, como mostrado pelas reações isodésmicas. Apesar da distribuição de tensão ser relativamente homogênea entre esses isômeros, observa-se que na estrutura **2** ela é mais bem distribuída. Como relatado experimentalmente por Cram *et al.*,<sup>57</sup> esta estrutura é capaz de se distorcer e minimizar sua simetria, para alívio da tensão, e é naturalmente pouco tensionada segundo estudos experimentais (Anexo B).<sup>60</sup>

Tabela 4: Ângulos internos das estruturas **1-4** (°)

Estrutura	Média dos ângulos internos	Desvio Médio
<b>1</b>	119,90	1,467
<b>2</b>	119,90	1,556
<b>3</b>	91,98	4,685
<b>4</b>	91,24	3,703

Os ângulos das estruturas de **1** a **4** estão representados na tabela 4. Observa-se que as distorções são muito mais significativas para os cubanofanos, já que seus ângulos internos variam muito mais entre si. Os ângulos internos dos anéis para as estruturas **3** e **4** demonstram o alongamento da diagonal maior; é possível notar que dois dos ângulos de ligação dos carbonos quaternários, destacados na figura 14, são muito inferiores aos 90 graus esperados para o cubano. De fato, são os menores ângulos observados em ambas as estruturas. A outra ligação possui um ângulo superior a 90 graus, sendo este entre os carbonos quaternário e os da "base" do cubo, pertencendo ao plano mais próximo do cubo do outro *deck*. Por outro lado, os maiores ângulos observados nas estruturas pertencem ao carbono mais próximo do cubo vizinho. Os efeitos estão representados na figura 14.

Essas distorções são observadas em ambos os cubanofanos, novamente indi-

cando que há grande repulsão na região entre as gaiolas. Esta hipótese também explica o alongamento das pontes e a grande distância entre os cubos. Assim, com base nos dados obtidos, pode-se concluir que os cubanofanos suportam muito mais tensão que os ciclofanos, se tratando de moléculas menos estáveis. Por não conter sistemas  $\pi$ , a estrutura do cubano é mais facilmente distorcida para o alívio das repulsões estéricas e espaciais.

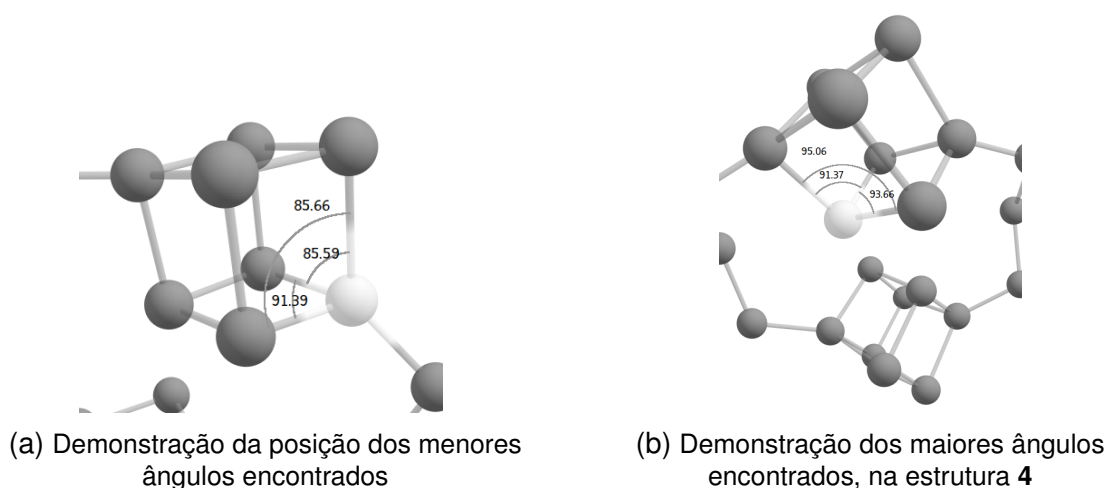


Figura 14: Demonstração da localização dos maiores ângulos encontrados

## 5.2 Estabilizações e desestabilizações da Estrutura Eletrônica

A NPA (Natural Population Analysis) permite observar a ocupação dos orbitais naturais atômicos (NAO, Natural Atomic Orbitals), evidenciando a localização das cargas sobre os respectivos átomos. Tratando-se de hidrocarbonetos, espera-se que a distribuição de cargas seja relativamente homogênea entre átomos do mesmo tipo. Pequenos desvios podem indicar interações eletrônicas entre os átomos, inerentes à configuração desses átomos na molécula.

A tabela 5 mostra a média dos valores das cargas parciais NPA para os carbonos destacados. Devido a alta simetria de todas as moléculas, os valores entre os carbonos equivalentes apresentaram variações negligenciáveis entre si.

Observa-se que os carbonos quaternários nos cubanofanos ( $\alpha$  e  $\beta$ ) são aqueles com cargas menos negativas, muito próximas de zero. Os carbonos com cargas parciais mais negativas nos anéis pertencem ao plano mais próximo da gaiola vizinha ( $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ , cujas proximidades à gaiola estão representadas pela intensidade do cinza) indicando que existe interação entre os elétrons dos cubanos. Para comparação, no cubano isolado as cargas são uniformemente distribuídas entre carbonos e hidrogênios, tendo os carbonos  $-0,143 e$ , e os hidrogênios,  $0,143 e$ .

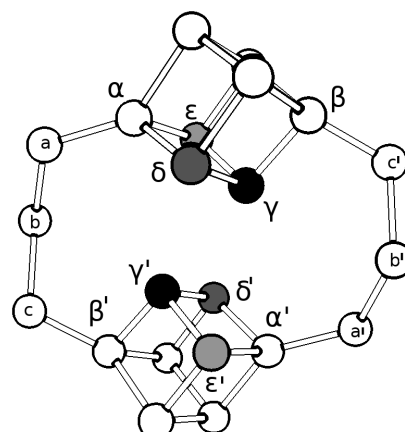
Isso pode ser confirmado pelos índices de ligação de Wiberg dos cubanofanos. Enquanto os índices de ligação entre os carbonos dos anéis dos ciclofanos ficam em

Tabela 5: Cargas naturais da análise NPA ( $e$ )

	"Anéis"*			
	1	2	3	4
$\alpha$	-0,033415	-0,02741	-0,04229	-0,041545
$\beta$	-0,03326	-0,039065	-0,06727	-0,068665
$\gamma$	-	-	-0,197055	-0,222505
$\delta$	-	-	-0,150405	-0,156055
$\epsilon$	-	-	-0,17408	-0,17058

	Pontes			
	1	2	3	4
<b>a</b>	-0,267085	-0,26881	-0,23599	-0,23866
<b>b</b>	-0,2438	-0,24469	-0,264205	-0,262775
<b>c</b>	-0,26716	-0,26521	-0,255145	-0,25432



torno de 0,005, nos cubanofanos este valor fica em torno de 0,0110 para os carbonos dos anéis diferentes mais próximos entre si ( $\gamma$ ).

Para os ciclofanos, a carga também é próxima de zero para os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$ , que são os átomos da cabeça da ponte componentes do anel. Porém, para a estrutura **2**, com as pontes trans, a diferença entre as cargas naturais é acentuada, indicando que a mudança na configuração da ponte também altera a interação eletrônica nos átomos dos ciclofanos. Este comportamento não é observado nos cubanofanos, onde para ambas as estruturas existe diferença considerável entre as cargas dos carbonos  $\alpha$  e  $\beta$ .

Voltando a análise para os carbonos das pontes nos cubanofanos **3** e **4**, observa-se que os carbonos mais negativos são os carbonos **b** e **b'**, e há diferenças na distribuição de carga ao longo da ponte. Para os ciclofanos, a distribuição é mais homogênea, e os carbonos **b** são os com menor concentração de carga dentre os componentes da ponte.

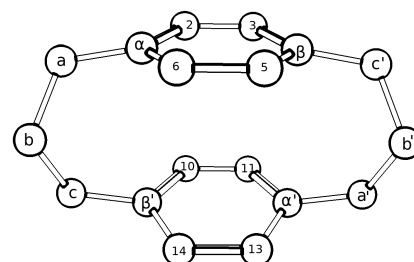
Através dos NBOs, foi possível obter informações acerca da localização dos orbitais ligantes e antiligantes e as interações entre eles. As interações de interesse entre os NBOs estão expostas nas tabelas 6 e 7, onde TS e TB significam, respectivamente, *through-space* e *through-bond*.

Nas estruturas **1** e **2**, não surpreendentemente, as interações mais significativas são aquelas que ocorrem no sistema  $\pi$  em cada um dos anéis, individualmente, devido à aromaticidade desses compostos, com energias de estabilização de segunda ordem ( $\Delta E^2$ ) superiores a 42 kcal/mol para ambas as estruturas. Também foram encontradas interações de NBOs entre as ligações C-C e C-H constituintes do cubano, em ambos os cubanofanos ("ANEL", na tabela 7), onde os orbitais com  $\Delta E^2$  em cerca de 2.5 kcal/mol para a estrutura **3**, e 2.3 kcal/mol para a estrutura **4**. Estas interações são observadas também para o cubano isolado, porém, são de menor magnitude, em torno de 1.26 kcal/mol, como obtido computacionalmente neste trabalho.

As interações *through-space* foram detectadas na estrutura **2**, mas não na estrutura **1**. No ciclofano **2**, essas interações estão em cerca de 0.5 kcal/mol, ligeiramente inferiores aos [2.2]paraciclofanos, onde são bem documentadas e estão em cerca de 0.61 kcal/mol.<sup>26</sup> Surpreendentemente, nos cubanofanos foram detectadas interações semelhantes às interações  $\pi$ - $\pi^*$  *through-space* dos ciclofanos, mas entre os orbitais de ligação C-C  $\sigma$  doadores de um cubano, com orbitais C-H  $\sigma^*$  aceptores do outro. Essas interações foram mais significativas para a estabilização das estruturas **3** e **4** do que as interações *through-space* convencionais dos ciclofanos, pelos orbitais interagentes dos cubanofanos maior sobreposição e diferença de energia.

Tabela 6: Principais interações entre NBOs dos Ciclofanos

Interação Tipo	NBO		$\Delta E^2$ (kcal/mol)	
	Doador	Aceitador	1	2
<b>TB</b>	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ C11- $\alpha'$	3,39	-
<b>TB</b>	$\sigma$ a- H36	$\pi^*$ $\alpha$ - C 2	3,5	-
<b>TB</b>	$\pi$ $\beta'$ - C10	$\sigma^*$ c- b	3,99	-
<b>TB</b>	$\pi$ C11- $\alpha'$	$\sigma^*$ a'- b'	3,99	-
<b>TB</b>	$\sigma$ c- b	$\pi^*$ $\beta'$ - C10	3,41	-
<b>TB</b>	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ C11- $\alpha'$	3,39	-
<b>TB</b>	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\sigma^*$ a- H36	3,02	-
<b>TB</b>	$\pi$ C 3- $\beta$	$\sigma^*$ c'- b'	2,35	-
<b>TB</b>	$\sigma$ c'- b'	$\pi^*$ C 3- $\beta$	2,18	-
<b>TB</b>	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\sigma^*$ a- b	2,33	3,91
<b>TB</b>	$\pi$ $\alpha'$ - C13	$\sigma^*$ a'- b'	-	3,91
<b>TB</b>	$\sigma$ c'- H31	$\pi^*$ C 3- $\beta$	3,47	3,85
<b>TB</b>	$\sigma$ c- H37	$\pi^*$ $\beta'$ - C14	-	3,85
<b>TB</b>	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ $\alpha'$ - C13	-	3,84
<b>TB</b>	$\sigma$ a- b	$\pi^*$ $\alpha$ - C 2	2,15	3,84
<b>TB</b>	$\pi$ C 3- $\beta$	$\sigma^*$ c'- H31	3,01	2,59
<b>TB</b>	$\pi$ $\beta'$ - C14	$\sigma^*$ c- H37	-	2,59
<b>TB</b>	$\sigma$ a- H33	$\sigma^*$ $\alpha$ - C 6	-	1,96
<b>TS</b>	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\pi^*$ $\beta'$ - C14	-	0,52
<b>TS</b>	$\pi$ $\alpha'$ - C13	$\pi^*$ C 3- $\beta'$	-	0,52



Na estrutura **4** é onde ocorrem de maneira mais significativa, com 6.53 kcal/mol. Esta estrutura é a que também apresenta maior número de interações *through-space*, que contribuem para sua estabilização com energias superiores a 25 kcal/mol. Porém, para o cubanofano **3**, essas interações se tornam um pouco menos relevantes, contribuindo com 14 kcal/mol entre as aqui relatadas.

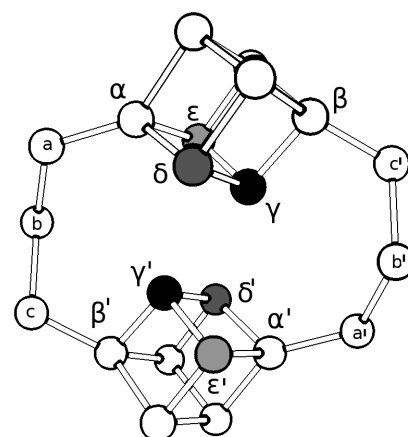
Foram detectadas interações *through-bond* em todas as estruturas, cujas energias de estabilização mais significativas estão próximas a 4 kcal/mol nos ciclofanos, e a 2.5 kcal/mol nos cubanofanos. A estabilização conferida por essas interações é superior a 40 kcal/mol para ambos cubanofanos e ciclofanos, deixando claro que a maior fonte

de estabilização para ciclofanos e cubanofanos é a interação de seus orbitais com as pontes.

Algumas interações entre os NBOs estão demonstradas na figura 15, onde observa-se, respectivamente, nas figuras 15a, 15b e 15c interações *through-bond*, *through-space* e entre as ligações da própria gaiola. Para os cubanofanos, em geral, observa-se que as interações com caráter mais estabilizador são aquelas onde as ligações  $\sigma_{C-C}$  doam para  $\sigma^*_{C-H}$ , apesar de terem sido detectadas interações  $\sigma_{C-C}-\sigma^*_{C-C}$  *through-bond*.

Tabela 7: Principais interações entre NBOs dos Cubanofanos

Interação Tipo	NBO		$\Delta E^2$ (kcal/mol)	
	Doador $\sigma$	Aceitador $\sigma^*$	3	4
TS	$\delta'-\alpha'$	$\gamma-H$	4,1	-
TB	b- c	$\beta'-C$	3,12	-
TB	b- H	$\alpha-a$	2,35	-
TB	b'- H	$\alpha'-a'$	2,37	-
TB	c'- b'	C - $\beta$	3,11	-
TB*	a- b	$\gamma'-H$	3,53	6,89
TB*	b'- a'	$\gamma-H$	3,52	6,87
TS	$\alpha-\delta$	$\gamma'-H$	-	6,53
TS*	$\alpha'-\delta'$	$\gamma-H$	-	6,53
TB*	$\alpha-a$	$\gamma'-H$	2,41	4,48
TB*	$\alpha'-a'$	$\gamma-H$	2,41	4,46
TB	c- H	$\beta'-C$	3,71	4,13
TB	c'- H	$\beta-C$	3,69	4,12
TS	$\delta'-H$	$\gamma-H$	3,05	3,37
TS	$\delta-H$	$\gamma'-H$	-	3,36
TS	$\alpha-\epsilon$	$\gamma'-H$	4,1	3,07
TS	$\epsilon'-\alpha'$	$\gamma-H$	-	3,05
TB*	b- c	$\gamma'-H$	-	2,77
BB	a'- H	c'- b'	2,85	2,76
ANEL	$\alpha'-\epsilon'$	$\gamma'-H$	2,49	-
ANEL	$\alpha'-\delta'$	$\gamma'-H$	-	2,34
TB	$\gamma'-\beta'$	c- H	2,42	-
TS	$\epsilon-H$	$\gamma'-H$	3,08	0,79



É interessante notar que as principais interações *through-bond* acontecem com doação de uma ligação  $\sigma_{C-C}$  para uma  $\sigma^*_{C-H}$  (figura 15a). Na tabela 7, este tipo de interação está representado por TB\*. As ligações C-H entre os cubanos estão bastante próximas entre si e das ligações b-c, permitindo maiores e mais numerosas interações entre esses orbitais, minimizando as interações desestabilizadoras observadas nos NLMOs e mostrando que esses orbitais possuem simetria adequada para interagir. Também acontecem interações *through-bond* com doação do anel para as pontes, e das pontes para o anel, com energias em cerca de 3 kcal/mol, mostradas na figura 16.

Em suma, as principais interações estabilizadoras entre NBOs para as quatro estruturas acontecem através de mecanismos *through-bond*, onde ambos benzeno e cubano são *aceitadores* de densidade eletrônica fornecida pelas pontes. Este mesmo comportamento foi constatado para os [2.2]paraciclofanos,<sup>26</sup> com energias de estabilização semelhantes. Os cubanofanos acabam por concentrar estas cargas na região central entre os anéis, conforme análise AIM relatada a seguir.

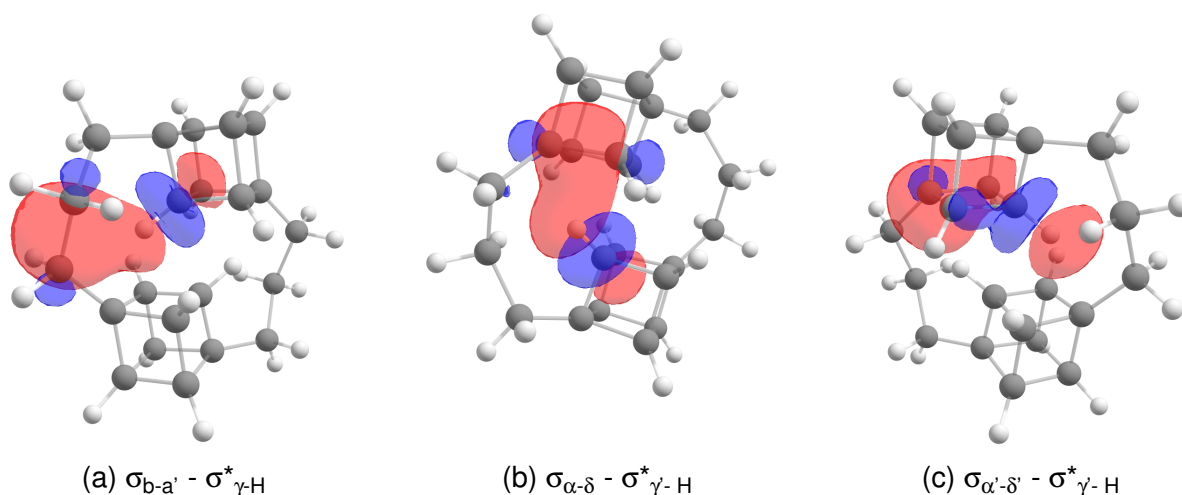


Figura 15: Principais interações, representadas em **4**. Acontecem de maneira análoga na estrutura **3**.

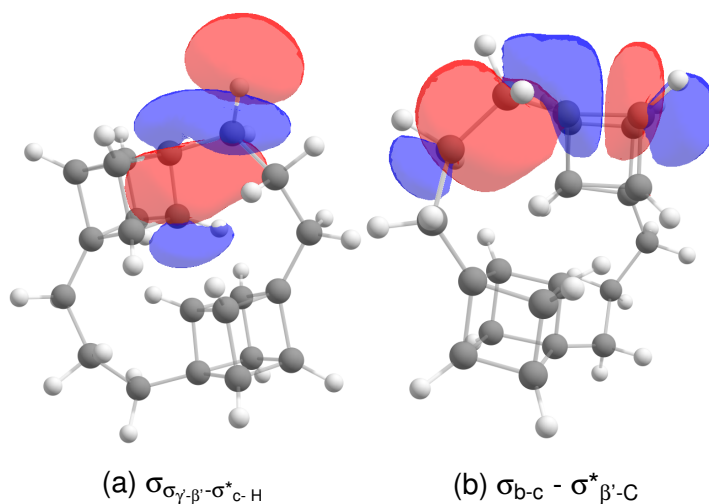


Figura 16: Interações TB  $\sigma_{C-C} - \sigma^*_{C-C}$

Também para análise de estrutura eletrônica, cálculos AIM foram empregados, permitindo analisar os caminhos de ligação, interação, e pontos críticos de ligação (*bond critical points*, BCPs), anel (*ring critical points*, RCPs) e gaiola (*cage critical points*, CCPs). Nestes pontos críticos, é possível analisar a densidade eletrônica  $\rho$ , o laplaciano da densidade eletrônica  $\nabla^2\rho(r)$ , que mostra a distribuição da densidade eletrônica ao longo do caminho de ligação, e a elipticidade, que mostra a irregularidade tridimensional da longitude do caminho de ligação - ou seja, o quão cilíndrica ou deformada

ela está, indicando seu caráter  $\sigma$  ou  $\pi$ ,

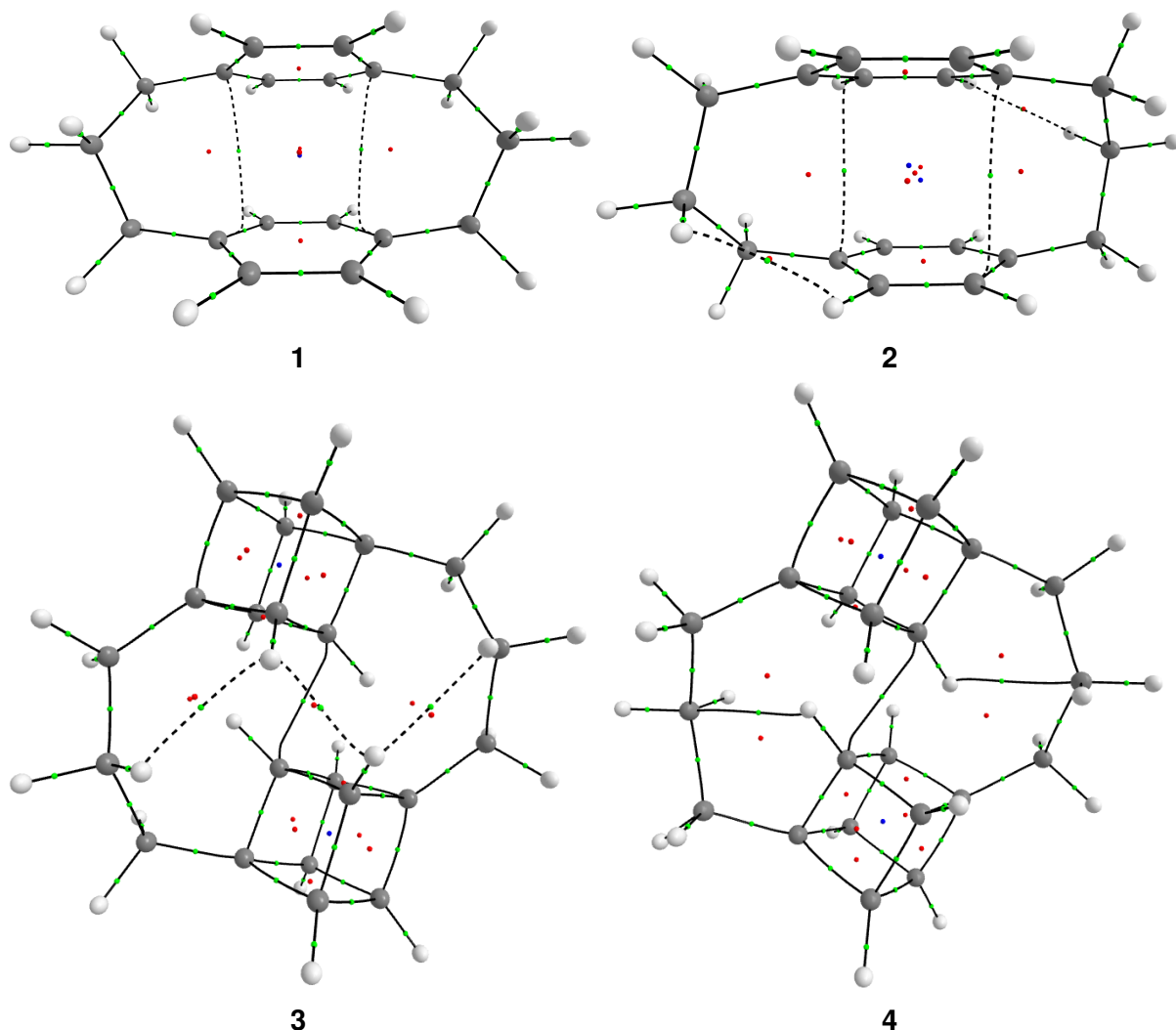


Figura 17: Representação dos pontos críticos e caminhos de ligação AIM

Assim, é possível ver onde estão concentradas as maiores densidades eletrônicas entre as estruturas. Na figura 17 estão representados cubanofanos e ciclofanos com os devidos caminhos e pontos críticos de ligação, em verde, de anel, em vermelho, e gaiola, em azul. Os valores de densidade, laplaciano de densidade e elipticidade estão relatados na tabela 8.

A AIM mostra que existem interações *through-bond* no ciclofano **4**, onde os hidrogêios ligados ao carbono  $\gamma$  interagem como s carbonos b das pontes. Segundo a análise NPA, estes átomos correspondem aos locais mínimos e máximos de cargas naturais nesta estrutura. Os valores  $\rho(r)$  e  $\nabla^2\rho(r)$  também confirmam esta constatação; a densidade eletrônica destes pontos é a menor encontrada entre todos os BCPs, e os valores do laplaciano de densidade só não são maiores do que o encontrado no caminho de ligação entre os carbonos  $\gamma$ . Assim, observa-se que os BCPS entre os carbonos das pontes e os H ligados ao carbono  $\gamma$  tratam-se de mínimos locais, carac-

terizando pontos de densidade eletrônica muito pequena, onde as interações são de natureza eletrostática.

Observa-se claramente as interações *through-space* em todas as estruturas. Nos cubanofanos, no entanto, são muito mais acentuadas, estando esta constatação em concordância com a análise NBO, exceto para a estrutura **1**, onde provavelmente não foram detectadas pelos NBOs por serem pouco significativas, estando abaixo do limite de energia de estabilização de 0.5 kcal/mol padronizado para esses cálculos. Todas as interações *through-space* apresentam valores de  $\nabla^2\rho(r)$  positivos, bem como densidades eletrônicas inferiores a 0,1 u.a., segundo a tabela 8, indicando que são um ponto de mínimo de densidade eletrônica e que essas interações são de camada fechada, de caráter eletrostático.<sup>2</sup>

Porém, segundo Matta,<sup>63</sup> uma interação transanular é estável quando seu caminho de ligação é pouco curvado, seu ponto crítico distancia o suficiente dos pontos críticos de anel, e sua elipticidade é baixa (ou seja, sua densidade eletrônica está distribuída uniformemente no espaço tridimensional). Assim, o caminho de ligação e o ponto crítico não deixariam de existir com pequenas alterações conformacionais na estrutura ao se fundirem com o ponto crítico de anel, já que são ambos pontos de depleção de densidade.

Observa-se, na figura 17, que este claramente não é o caso para as interações *through-space* da estrutura **1**, onde os caminhos de ligação (na tabela 8,  $\alpha-\beta'$ ), representativos destas interações são curvados, estão bastante próximos dos pontos críticos de anel e possuem alta elipticidade, indicando que são interações pouco estabilizadores, possivelmente concordando com a análise NBO onde não foram detectadas.

Possuem alta elipticidade as interações transanulares  $\gamma-\gamma'$  em **3** e **4**. Na estrutura **4**, apesar de grande elipticidade, as mesmas não possuem pontos críticos de anel em suas proximidades. Na estrutura **3** a interação  $\gamma-\gamma'$  tem elipticidade menor, mas ainda alta, e está próxima de alguns pontos críticos - indicativo de possíveis instabilidades.

Nota-se que a característica de distorção das ligações C-C na gaiola do cubano, como já relatado<sup>2,5</sup> se manteve nos cubanofanos. Valores positivos de  $\nabla^2\rho(r)$  obtidos dos RCPs e CCPs mostraram que no centro das faces e no centro do cubano há depleção de densidade eletrônica em relação à vizinhança; ou seja, é uma região onde há menor presença de elétrons. A análise estérica mostrou que há interações repulsivas nestas ligações, e o reflexo disso pode ser observado no “arredondamento” das ligações dos cubanos, minimizando as repulsões.



Tabela 8: Propriedades dos pontos críticos de ligação

BCP	Parâmetro	Estrutura			
		1	2	3	4
$\gamma - \gamma'$	$\rho$	-	-	0,0377	0,0383
	$\nabla^2\rho(r)$	-	-	0,1389	0,1429
	$\varepsilon$	-	-	1,4419	4,0115
<b>a - b</b>	$\rho$	0,2381	0,2371	0,2016	0,1997
	$\nabla^2\rho(r)$	-0,5564	-0,5510	-0,3894	-0,3811
	$\varepsilon$	0,0089	0,0092	0,0040	0,0046
<b>b - c</b>	$\rho$	0,2372	0,2386	0,2063	0,2068
	$\Delta\rho^2$	-0,5517	-0,5589	-0,4115	-0,4136
	$\varepsilon$	0,0088	0,0086	0,0137	0,0143
$\alpha - a$	$\rho$	0,2545	0,2569	0,2345	0,2302
	$\nabla^2\rho(r)$	-0,6380	-0,6490	-0,5295	-0,5151
	$\varepsilon$	0,0327	0,0310	0,0191	0,0086
$\beta - c$	$\rho$	0,2546	0,2520	0,2291	0,2310
	$\nabla^2\rho(r)$	-0,6382	-0,6257	-0,5101	-0,5131
	$\varepsilon$	0,0326	0,0376	0,0086	0,0192
$\alpha - \beta'$	$\rho$	0,0102	-	-	-
	$\nabla^2\rho(r)$	0,0306	-	-	-
	$\varepsilon$	5,5307	-	-	-
<b>b-C'</b>	$\rho$	-	0,0108	-	-
	$\nabla^2\rho(r)$	-	0,0320	-	-
	$\varepsilon$	-	2,8504	-	-
<b>b-H(<math>\gamma</math>)</b>	$\rho$	-	-	-	0,0294
	$\nabla^2\rho(r)$	-	-	-	0,1065
	$\varepsilon$	-	-	-	2,2748
<b>H(b) – H(<math>\varepsilon</math>)</b>	$\rho$	-	-	0,0111	-
	$\nabla^2\rho(r)$	-	-	0,0363	-
	$\varepsilon$	-	-	1,3136	-
<b>H(<math>\varepsilon</math>) – H(<math>\varepsilon</math>)</b>	$\rho$	-	-	0,0244	-
	$\nabla^2\rho(r)$	-	-	0,0827	-
	$\varepsilon$	-	-	0,5055	-

No entanto, é importante ressaltar que a técnica subestimou essas distorções. Enquanto os dados cristalográficos obtidos por Doedens *et al.*<sup>5</sup> demonstram que os ângulos de ligação C-C estão em cerca de 102°, na análise AIM esses ângulos ficaram em torno de 94° para o cubano isolado. Ainda segundo Doedens *et al.*, o comprimento do caminho de ligação destoa em 0,03 Å da distância internuclear dos carbonos, enquanto a AIM mostra que essa diferença é de apenas 0,006 Å. Nos cubanofanos, os ângulos internos entre os pontos críticos de ligação variaram de 90 a 95°, e a diferença no comprimento de ligação é de 0,01 Å.

Os pontos críticos de Gaiola e Anel pertencentes aos *decks* também mantiveram valores muito próximos para todas as estruturas, em relação a cubano e benzeno isolados. Em geral, os RCPs na unidade aromática dos ciclofanos têm densidade

eletrônica menor e maior  $\nabla^2\rho(r)$  do que os cubanos, indicando que há preferência dos elétrons à permanência ao longo das ligações do anel benzênico, cujas propriedades dos pontos críticos pouco ou nada destoam daquelas encontradas no benzeno isolado.

Os BCPs de maior densidade eletrônica são observados justamente na região entre os cubanofanos, para as ligações C-H, possuindo também os valores mais negativos de  $\nabla^2\rho(r)$  dentre todos os pontos críticos (tabela 9). Assim, nota-se que a densidade eletrônica doada pelas pontes fica concentrada nesta região, indicando que as interações que aqui ocorrem são de caráter estabilizador - ou pelo menos, são as menos desestabilizadoras o possível para estas estruturas.

Tabela 9: Pontos de maior densidade e maior  $\nabla^2\rho(r)$  nos cubanofanos

BCP	Parâmetro	Estrutura	
		3	4
$\gamma - \text{H}$	$\rho$	0,3020	0,3094
	$\nabla^2\rho(r)$	-1,1223	-1,1696
	$\varepsilon$	0,0106	0,0107
$\delta - \text{H}$	$\rho$	0,2884	0,2832
	$\nabla^2\rho(r)$	-1,0459	-1,0148
	$\varepsilon$	0,0132	0,0128

Neste quesito, é interessante notar que houve mudança de localização dos pontos de maior densidade eletrônica do cubano para o cubanofano. Enquanto no primeiro os pontos de menor densidade são nas ligações C-H do anel, nos cubanofanos essas são as ligações que apresentam maior densidade, superando aquelas das ligações C-C. Porém, as ligações C-C se mantêm na faixa de 0,23 u.a., como no cubano, mostrando que houve doação de densidade eletrônica das pontes para os cubanofanos nestas moléculas - como constatado pela análise NBO.

Também é interessante mencionar que os valores de  $\nabla^2\rho(r)$  podem fornecer informações sobre a reatividade destas moléculas. No entanto, análises mais detalhadas são necessárias para fazê-lo além da especulação. Os pontos com valores mais negativos de  $\nabla^2\rho(r)$ , como já comentado, são aqueles detalhados na tabela 9, indicando que estas ligações podem atuar como doadores de elétrons em reações químicas.

### 5.2.1 Interações H-H

Também é interessante notar que as interações *through-space* nos cubanofanos ocorrem de maneira diferente. Em **4**, as interações são primariamente C-H, enquanto em **3**, os hidrogênios da porção central da molécula são os que mais interagem entre si, por estarem próximos uns dos outros devido à configuração das pontes. Estas interações são detectadas também nos NBOs, e estão representados na figura 18. Elas acontecem de um orbital  $\sigma\text{C-H}$  de um anel para um  $\sigma^*\text{C-H}$  de outro, e correspondem

também aos mínimos de densidade eletrônica e de  $\nabla^2\rho(r)$  nestas estruturas, ficando atrás apenas das interações entre os carbonos  $\gamma$ , como mostrado na tabela 9.

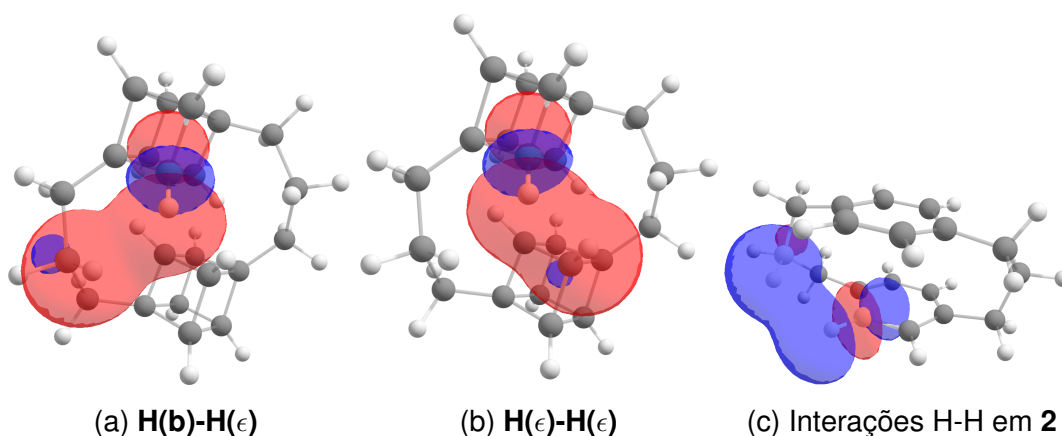


Figura 18: NBOs correspondentes aos BCPs

Recentemente, alguns estudos têm abordado tipos de interação entre hidrogênios. Elas podem ser tão fracas quanto interações de Van der Waals, ou ter a força de ligações covalentes.<sup>2</sup> Quando a diferença de carga entre os hidrogênios é acentuada, são chamadas de di-hidrogênio;<sup>63–65</sup> quando a disparidade de carga entre eles é mínima, são interações de camada fechada, chamadas de interações H-H como proposto por Matta.<sup>63</sup> Neste caso, as cargas naturais desses hidrogênios são positivas, estando em torno de 0,156  $e$ , o que configura uma interação H-H.

Segundo Mixon *et al.*,<sup>66</sup> os hidrogênios precisam estar a um máximo de 2,18 Å de distância para que este tipo de interação H-H aconteça. No cubanofano **3**, os hidrogênios interagentes mais distantes estão a 2.13 Å de distância, e os hidrogênios das interações  $\epsilon$ -H distam apenas 1.8 Å, atendendo as condições para que aconteçam. Segundo os autores, porém, estas interações de camada fechada são repulsivas.<sup>66</sup> Como mostrado pela análise NBO, estas interações possuem  $\Delta E^2$  em 0,77 kcal/mol, indício de que seriam estabilizantes nessa estrutura (figura18).

Na estrutura **2**, também observa-se este tipo de interação de camada fechada, onde os hidrogênios do anel interagem com os hidrogênios das pontes. Neste ciclofano, os valores mais negativos de  $\nabla^2\rho(r)$  são dos hidrogênios ligados ao anel, não ficando muito à frente dos ligados ao carbono b das pontes, indicando que estas ligações C-H são pontos de máximo e possuem densidade eletrônica considerável, diferente do observado no cubanofano **3**, onde estas interações decorriam dos hidrogênios serem mínimos de densidade. No entanto, os pontos críticos que conectam esses hidrogênios são mínimos locais de densidade, indicando novamente interações de camada fechada. Essas interações também foram detectadas nos NBOs (figura 18c), e acontecem tanto por doação da ponte para o anel quanto do anel para a ponte, com 0,62 e 0,59 kcal/mol de energia de estabilização, respectivamente.

## 6 CONCLUSÕES

Em questão estrutural, observou-se que não houve diferenças significativas em relação aos isômeros, já que todos apresentaram energias eletrônicas muito próximas entre si, indicando que a conformação da ponte não é um fator indicativo de estabilidade. Como já citado, os ciclofanos podem apresentar ambas as conformações *cis* ou *trans* em solução, com uma pequena barreira de energia entre elas. As deformações entre cubanofanos e ciclofanos também foram proporcionais, com cubanofanos exibindo deformações muito mais significativas devido ao volume da unidade de cubano e suas repulsões estéricas.

Também observou-se que o cubano é mais distorcido nestas moléculas, para minimização das repulsões. No entanto, a distância entre as diagonais de cubano e benzeno manteve-se muito próxima em ambas as estruturas, e seus valores se aproximam ainda mais, indicando um efeito semelhante causado pela substituição dos hidrogênios pelas pontes propilênicas.

Porém, os cubanofanos sofrem de tensão considerável, como mostrado pelas reações isodésmicas e pelos NLMOs. A tensão liberada com a quebra das ligações ponte-anel é semelhante àquela liberada pela quebra destas no [2.2]paraciclofano, mas é muito maior do que as liberadas para as estruturas **3** e **4** dos [3.2]paraciclofanos, que praticamente não sofrem tensionamento nas pontes. Inclusive, mostrou-se que é necessário fornecer energia considerável para quebra dessas ligações, indicando que esta não é a fonte de tensão nas estruturas **1** e **2**.

Mesmo a análise dos fragmentos individuais obtidos nas reação hipotética - benzeno e propano em suas conformações tensionadas - mostrou que, de maneira geral, estes ciclofanos são moléculas pouco tensionadas, concordando com a literatura experimental. Entre os isômeros, a estrutura **1** se mostrou a mais tensionada, onde seus anéis suportam ligeiramente mais tensão que as pontes. No ciclofano **2**, as pontes estão um pouco mais tensionadas que os anéis, mas a tensão é mais bem distribuída devido à simetria da molécula.

Em questões de semelhanças, foi possível constatar que ambos ciclofanos e cubanofanos são estabilizados primariamente por interações *through-bond*, onde os NBOS antiligantes dos anéis aceitam elétrons de NBOs doadores das pontes, em interações de mesma magnitude para ciclofanos e cubanofanos - indicando que, apesar de o mecanismo de estabilização acontecer por orbitais  $\sigma$  aceitadores, nos cubanofanos, e  $\pi$  aceitadores nos ciclofanos, os efeitos estabilizadores dessas interações são muito parecidos.

Nos cubanofanos, observa-se através dos NBOs e AIM que a densidade eletrônica é redistribuída e concentrada no espaço entre os cubos, através interações *through-space*, que são muito mais significativas nestes do que nos ciclofanos, se mostrando

importantes para a estabilização dessas estruturas. O sistema  $\pi$  dos ciclofanos, por outro lado, pouco interage através do espaço com sua outra unidade aromática, devido ao distanciamento entre eles, e a redistribuição da densidade recebida das pontes acontece no próprio sistema  $\pi$ .

Nas estruturas **2** e **3**, observou-se também interações de camada fechada entre os hidrogênios ligados ao anel e às pontes, indicando que a proximidade dos hidrogênios nestas moléculas é suficiente para que haja interação. No entanto, enquanto no cubanofano os hidrogênios correspondem a mínimos de densidade, no ciclofano são máximos de densidade, devido à proximidade com o sistema  $\pi$ .

Em suma, ciclofanos e cubanofanos apresentaram comportamento semelhante em relação ao seu comportamento estrutural, já que a configuração das pontes não foi significativa para a estabilidade da estrutura. Também os mecanismos de estabilização são semelhantes e de mesma magnitude, as interações *through-bond*. No entanto, a tensão suportada pelas moléculas é bastante diferente - devido ao volume ocupado por um cubano ser muito maior do que o ocupado pelo benzeno, que é praticamente planar, exigindo que as pontes nos cubanofanos sejam muito mais distorcidas, sendo a principal fonte de tensionamento. As interações entre os hidrogênios indicam que essas ligações são aceitadoras de densidade eletrônica, contribuindo com pequenos valores de  $\Delta E^2$  para a estabilização dessas estruturas de maneira semelhante.

## 7 REFERÊNCIAS

- [1] Bader, R. *Atoms in molecules : a quantum theory*; Clarendon Press: Oxford New York, 1990.
- [2] Matta, *The quantum theory of atoms in molecules : from solid state to DNA and drug design*; Wiley-VCH John Wiley distributor: Weinheim Chichester, 2007.
- [3] Eaton, P. E.; Cole, T. W. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 3157–3158.
- [4] Yildirim, T.; Gehring, P.; Neumann, D.; Eaton, P.; Emrick, T. *Carbon* **1998**, *36*, 809 – 815, European Materials Research Society 1997 Meeting, Symposium A: Fullerenes and Carbon based Materials.
- [5] Doedens, R. J.; Eaton, P. E.; Fleischer, E. B. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 2627–2630.
- [6] Biegasiewicz, K. F.; Griffiths, J. R.; Savage, G. P.; Tsanaktsidis, J.; Priefer, R. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 6719–6745, PMID: 26102302.
- [7] Griffin, G. W.; Marchand, A. P. *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 997–1010.
- [8] Eaton, P. E. *Angewandte Chemie* **1992**, *31*, 1421–1436.
- [9] Chalmers, B. A. et al. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 3580–3585.
- [10] Ermer, O.; Lex, J. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1987**, *26*, 447–449.
- [11] Boudon, V.; Lamy, M.; Dugue-Boyé, F.; Pirali, O.; Gruet, S.; D’Accolti, L.; Fusco, C.; Annese, C.; Alikhani, M. E. *The Journal of Physical Chemistry A* **2016**, *120*, 4418–4428, PMID: 27267150.
- [12] Roux, M. V.; Da’valos, J. Z.; Jiménez, P.; Notario, R.; amd James S. Chikos, O. C.; Hanshaw, W.; Zhao, H.; Rath, N.; Liebman, J. F.; Farivar, B. S.; ; Bashir-Hashemi, A. *Journal of Organic Chemistry* **2005**,
- [13] Kybett, B. D.; Carroll, S.; Natalis, P.; Bonnell, D. W.; Margrave, J. L.; Franklin, J. L. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 626–626.
- [14] Fan, X.-W.; Ju, X.-H.; Xia, Q.-Y.; Xiao, H.-M. *Journal of Hazardous Materials* **2008**, *151*, 255 – 260.

- [15] Luh, T.-Y.; Stock, L. M. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 3712–3713.
- [16] Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Current Medicinal Chemistry* **2005**, *12*, 23–49.
- [17] Thornber, C. W. *Chemical Society Reviews* **1979**, *8*, 563–580.
- [18] Hare, M.; Emrick, T.; Eaton, P. E.; Kass, S. R. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 237–238.
- [19] Davico, G. E.; Bierbaum, V. M.; DePuy, C. H.; Ellison, G. B.; Squires, R. R. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 2590–2599.
- [20] Vogtle, F. *Cyclophan-Chemie : Synthesen, Strukturen, Reaktionen : Einführung und Überblick*; Teubner: Stuttgart, 1990.
- [21] Boekelheide, V. In *Cyclophanes I*; Vögtle, F., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1983; pp 87–143.
- [22] Dodziuk, H. *Strained hydrocarbons : beyond the van't Hoff and Le Bel hypothesis*; Wiley-VCH: Weinheim Chichester, 2009.
- [23] Heilbronner, E.; Yang, Z.-z. In *Cyclophanes II*; Vögtle, F., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1983; pp 1–55.
- [24] Gleiter, R. *Tetrahedron Letters* **1969**, *10*, 4453 – 4456.
- [25] Tobe, Y. In *Cyclophanes*; Weber, E., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1994; pp 1–40.
- [26] Caramori, G. F.; Galembeck, S. E. *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111*, 1705–1712, PMID: 17295458.
- [27] Brown, C. J.; Farthing, A. C. *Nature* **1949**, *164*, 915–916.
- [28] Meijere, A. *Strain and Its Implications in Organic Chemistry : Organic Stress and Reactivity*; Springer Netherlands: Dordrecht, 1989.
- [29] Keehn, P. *Cyclophanes*; Academic Press: New York, New York London, England, 1983.
- [30] Caramori, G. F.; Galembeck, S. E. *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111*, 1705–1712, PMID: 17295458.
- [31] Caramori, G. F.; Galembeck, S. E. *The Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 11784–11800.

- [32] Gleiter, R. *Modern cyclophane chemistry*; Wiley-VCH John Wiley: Weinheim Chichester, 2004.
- [33] Weber, E. *Cyclophanes*; Springer-Verlag: Berlin New York, 1994.
- [34] Iwamura, H.; Kihara, H.; Misumi, S.; Sakata, Y.; Umemoto, T. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3427 – 3434.
- [35] Lukin, K.; Eaton, P. E. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 7652–7656.
- [36] Moriarty, R.; Pavlović, D. *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 5501–4.
- [37] Herrera, B.; Valencia, F.; Romero, A. H.; Kiwi, M.; Ramírez, R.; Toro-Labbé, A. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2006**, *769*, 183 – 187.
- [38] Gilardi, R.; Maggini, M.; Eaton, P. E. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 7232–7234.
- [39] Pichierri, F. *Chemical Physics Letters* **2014**, *612*, 198 – 202.
- [40] Møller, C.; Plesset, M. S. *Physical Reviews* **1934**, *46*, 618–622.
- [41] Feyereisen, M.; Fitzgerald, G.; Komornicki, A. *Chemical Physics Letters* **1993**, *208*, 359 – 363.
- [42] Hočevár, T.; Demšar, J. *Journal of Statistical Software* **2016**, *71*, 1–24.
- [43] Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *The Journal of Chemical Physics* **1994**, *100*, 5829–5835.
- [44] Weinhold, F. *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals*; Wiley, 2012.
- [45] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Radom, L.; Pople, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 4796–4801.
- [46] Wheeler, S. E. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 204–220.
- [47] Rogers, D. W.; Zavitsas, A. A.; Matsunaga, N. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2013**, *3*, 21–36.
- [48] Cohen, N.; Benson, S. W. *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 2419–2438.
- [49] Caramori, G. F.; Galembeck, S. E.; Laali, K. K. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 3242–3250, PMID: 15822987.



- [50] Ortolan, A. O.; Caramori, G. F.; Garcia, L. C.; Parreira, R. L.; Bento, M. V. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *830*, 100 – 108.
- [51] Bader, R. There Are No Bonds - Only Bonding. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Z3gtmolpZu8>, 2008; McMaster University.
- [52] Jensen, F. *Introduction to computational chemistry*; Wiley: Chichester, UK Hoboken, NJ, 2017.
- [53] Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chemical Reviews* **1988**, *88*, 899–926.
- [54] Carpenter, J.; Weinhold, F. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1988**, *169*, 41 – 62.
- [55] Weinhold, F.; Landis, C. R. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2001**, *2*, 91–104.
- [56] Gantzel, P. K.; Trueblood, K. N. *Acta Crystallographica* **1965**, *18*, 958–968.
- [57] Cram, D. J.; Cram, J. M. *Accounts of Chemical Research* **1971**, *4*, 204–213.
- [58] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; McGraw-Hill, 1989.
- [59] Peter, B.; E., E. P.; Rolf, G.; Edgar, H.; B., J. T.; Hans, M.; Andreas, S.; Reinhard, S. *Helvetica Chimica Acta* **1978**, *61*, 547–557.
- [60] Shieh, C.-F.; McNally, D.; Boyd, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3653 – 3665.
- [61] Sako Katsuya, S. T. I. T. T. H., Meno Tatsuya *Chemische Berichte* **1990**, *123*, 639–642.
- [62] Company, C. R. *Handbook Of Chemistry And Physics: A Ready-reference Pocket Book Of Chemical And Physical Data - Scholar's Choice Edition*; Scholar's Choice, 2015.
- [63] F., M. C.; Jesús, H.; Ting-Hua, T.; W., B. R. F. *Chemistry – A European Journal* **2003**, *9*, 1940–1951.
- [64] Zong, J.; Mague, J. T.; Pascal, R. A. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 13235–13237, PMID: 23971948.
- [65] Yonglong, X.; T., M. J.; A., P. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 2244–2247.
- [66] Cioslowski, J.; Mixon, S. T. *Canadian Journal of Chemistry* **1992**, *70*, 443–449.

## I APÊNDICES

### APÊNDICE A

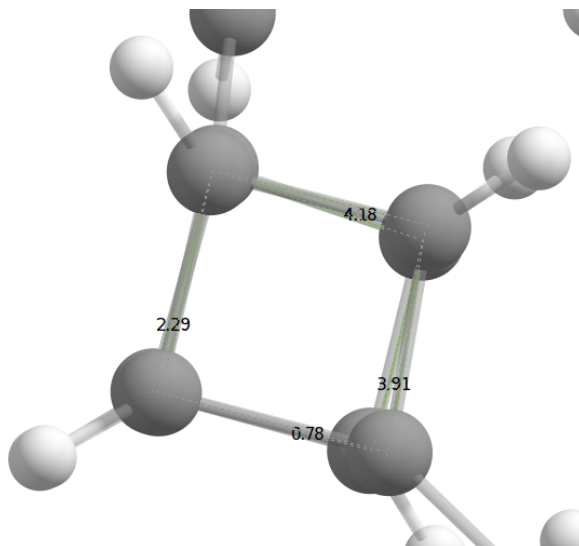


Figura 19: Demonstração de algumas distorções diedrais encontradas nos cubanofanos. Exemplificada na estrutura 4.

### APÊNDICE B

Tabela 10: Principais interações entre NBOs dos Ciclofanos

Tipo	Doador	Aceptor	E(2)	
			1	2
TB	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\sigma^*$ a- b	2,33	3,91
TB	$\pi$ $\alpha'$ - C13	$\sigma^*$ a'- b'	-	3,91
TB	$\sigma$ c'- H31	$\pi^*$ C 3- $\beta$	3,47	3,85
TB	$\sigma$ c- H37	$\pi^*$ $\beta'$ - C14	-	3,85
TB	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ $\alpha'$ - C13		3,84
TB	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ C11- $\alpha'$	3,39	-
TB	$\sigma$ a- b	$\pi^*$ $\alpha$ - C 2	2,15	3,84
TB	$\pi$ C 3- $\beta$	$\sigma^*$ c'- H31	3,01	2,59
TB	$\pi$ $\beta'$ - C14	$\sigma^*$ c- H37	-	2,59
TB	$\sigma$ a- H36	$\pi^*$ $\alpha$ - C 2	3,5	-
TB	$\sigma$ a- H33	$\sigma^*$ $\alpha$ - C 6	-	1,96
TB	$\pi$ $\beta'$ - C10	$\sigma^*$ c- b	3,99	-
TB	$\pi$ C11- $\alpha'$	$\sigma^*$ a'- b'	3,99	-
TB	$\sigma$ c- b	$\pi^*$ $\beta'$ - C10	3,41	-
TB	$\sigma$ a'- b'	$\pi^*$ C11- $\alpha'$	3,39	-
TB	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\sigma^*$ a- H36	3,02	-
TB	$\pi$ C 3- $\beta$	$\sigma^*$ c'- b'	2,35	-
TB	$\sigma$ c'- b'	$\pi^*$ C 3- $\beta$	2,18	-
TS	$\pi$ $\alpha$ - C 2	$\pi^*$ $\beta'$ - C14	-	0,52
TS	$\pi$ $\alpha'$ - C13	$\pi^*$ C 3- $\beta'$	-	0,52

Tabela 11: Principais interações entre NBOs dos Cubanofanos

Tipo	Doador $\sigma$	Aceptor $\sigma^*$	E(2)	
			3	4
TB*	$\alpha$ - a	$\gamma'$ - H	2,41	4,48
ANEL	$\alpha$ - $\delta$	$\gamma$ - H	-	2,34
TS	$\alpha$ - $\epsilon$	$\gamma'$ - H	4,1	3,07
ANEL	$\alpha$ - $\delta$	$\gamma'$ - H	-	6,53
ANEL	$\alpha'$ - $\epsilon'$	$\gamma'$ - H	2,49	-
TB*	$\alpha'$ - a'	$\gamma$ - H	2,41	4,46
ANEL	$\alpha'$ - $\delta'$	$\gamma'$ - H	-	2,34
TS*	$\alpha'$ - $\delta'$	$\gamma$ - H	-	6,53
TB	$\beta$ - $\gamma$	c'- H	2,4	-
ANEL	$\beta$ - $\gamma$	C 1- H 8	2,27	-
ANEL	$\beta'$ - $\gamma'$	C20- H24	-	2,34
ANEL	$\gamma$ - $\beta$	C 5- H	-	2,33
TB	$\gamma'$ - $\beta'$	c- H	2,42	-
ANEL	$\gamma'$ - $\beta'$	C22- H	2,27	-
ANEL	$\delta$ - $\alpha$	$\gamma$ - H	2,48	-
TS	$\delta$ - H	$\gamma'$ - H	-	3,36
TS	$\delta'$ - $\alpha'$	$\gamma$ - H	4,1	-
ANEL	$\delta'$ - H	$\gamma$ - H	3,05	3,37
TS	$\epsilon$ - H	$\gamma'$ - H	3,08	0,79
TS	$\epsilon'$ - $\alpha'$	$\gamma$ - H	-	3,05
TB*	a- b	$\gamma'$ - H	3,53	6,89
TB	a- b	C 1- $\alpha$	2,52	2,68
BB	a'- H	c'- b'	2,85	2,76
BB	a- H	b- c	2,83	2,75
TB	b- c	$\beta'$ - C22	3,12	-
TB	b- H	$\alpha$ - a	2,35	-
TB*	b- c	$\gamma'$ - H	-	2,77
TB*	b'- a'	$\gamma$ - H	3,52	6,87
TB	b'- a'	$\alpha'$ - C23	2,51	2,68
TB	b'- H	$\alpha'$ - a'	2,37	-
TB	c- H	$\beta'$ - C20	3,71	4,13
TB	c'- H	$\beta$ - C 3	3,69	4,12
TB	c'- b'	C 1- $\beta$	3,11	-
TB*	c'- b'	$\gamma$ - H	-	2,76
TB	C 1- C 4	$\beta$ - c'	2,61	2,49
TB	C19- C22	$\beta'$ - c	2,61	2,56
TB	C 3- C 4	$\beta$ - c'	2,24	2,55
TB	C16- C23	$\beta'$ - c	-	2,49

## II ANEXOS

### ANEXO A

Tabela 12: Dados espectrométricos de Cubanofanos sintetizados<sup>36</sup>

	<b>[6.6](1,4)-Cubanofano (a)</b>	<b>[8.8](1,4)-Cubanofano (b)</b>
<b>FAB-MS</b>	(m/z, intensidade relativa) 357 ( $M^+ + 1$ , 82), 356 ( $M^+$ , 40)	(m/z, intensidade relativa) 405 ( $M^+ + 1$ , 68), 404 ( $M^+$ , 36)
<b><math>^1\text{H}</math> RMN</b>	5.81 (d, 4H, $J = 10.5$ Hz, C=C-H), 5.45 (d, 4H, $J = 10.5$ Hz, C=C-H), 4.10 (s, 12H, cubil H-2, 6, 8 e H-3, 5, 7)	6.50 (d, 4H, $J = 11.1$ Hz, C=C-H), 5.45 (d, 4H, $J = 11.1$ Hz, C=C-H), 3.89 (s, 12H, cubil H-2, 6, 8 e H-3, 5, 7)
<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN</b>	142.70 (d, 4C, C=C-H), 109.53 (d, 4C, C=C-H), 80.58 (s, 4C, C acetilênico), 59.12 (s, 4C, cubil C-1 e C-4), 45.92 (d, 12C, cubil C-2, 6, 8 e C-3, 5, 7)	146.05 (d, 4C, C=C-H), 108.56 (d, 4C, C=C-H), 82.33 (s, 4C, C acetilênico), 77.40 (s, 4C, C acetilênico), 58.94 (s, 4C, cubil C-1 e C-4), 46.70 (d, 12C, cubil C-2, 6, 8 e C-3, 5, 7)
<b>IV-KBR</b>	2980, 2918, 2850, 2140 ( $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1631, 1220, 840	2985, 2955, 2145 ( $\nu\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1628, 1238, 838

### ANEXO B

Shieh *et al.*<sup>60</sup> trabalharam experimentalmente com alguns ciclofanos. Entre eles, o [3.2]paraciclofano, para o qual determinaram o valor de tensão em suas pontes e o compararam com outros ciclofanos. Experimentalmente, a reação demonstrada na figura 20 foi feita, a variação de entalpia foi obtida a 298K, e o valor de tensão foi determinado.

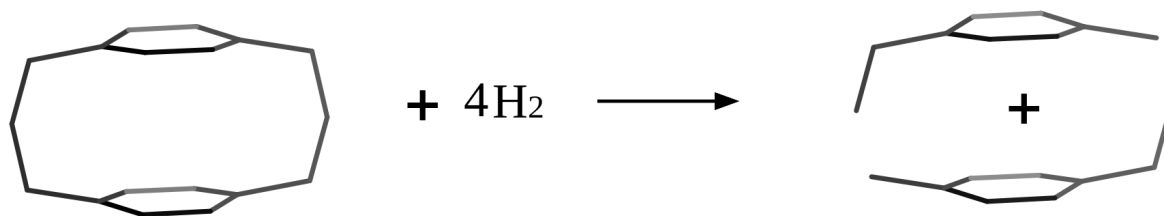


Figura 20: Reação experimental para determinação da tensão nas pontes

Para este ciclofano, foi obtida energia de tensão nas pontes de 10 kcal/mol. Em comparação, o [2.2]paraciclofano tem tensão superior a 30 kcal/mol segundo os autores.